

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

**Klinischer Vergleich zweier Naht-vermittelter
Verschlussysteme zum perkutanen arteriellen
Gefäßverschluss nach transfemorale Aortenklappenersatz**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Nina Fee Schich

aus

Bergisch Gladbach

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatlerin:	Prof. Dr. med. Julinda Mehilli
Mitberichterstatler:	Prof. Dr. Paolo Brenner Prof. Dr. Ellen Hoffmann
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	07.02.2019

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	8
1 Hintergrund	9
1.1 Einführung.....	9
1.2 Die Anatomie der Aortenklappe und Wurzel.....	10
1.3 Pathophysiologie der Aortenklappenstenose	12
1.4 Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose.....	15
1.5 Randomisierte Studien	18
1.6 Indikation	21
1.7 Technik der Transkatheter-Aortenklappenimplantation	22
1.8 Verwendete Modelle der Katheterklappenprothesen.....	25
1.9 Vaskuläre Komplikationen	28
1.10 Verschlusssysteme.....	32
1.10.1 Prostar	36
1.10.2 ProGlide	37
1.10.3 Weitere Verschlussstechniken.....	39
2 Zielsetzung der Arbeit	41
3 Methodik	42
3.1 Studienprotokoll.....	42
3.1.1 Studiendesign	42
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	42
3.1.3. Prozeduren vor Studieneinschluss.....	42
3.1.4. Prozedurale Details.....	43
3.2 Patientennachsorge.....	44
3.3 Statistische Auswertung	44
4 Ergebnisse.....	46
4.1 Studienpopulation.....	46
4.2 Klinische Ergebnisse	47
5 Diskussion.....	53
5.1 Limitationen	56
6 Zusammenfassung	58
7 Literaturverzeichnis	59
8 Danksagung	65

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren
ACT	Activated clotting time
AHA	American Heart Association
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AP	Angina pectoris
AS	Aortenklappenstenose
ASE	American Society of Echocardiography
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BARC	Bleeding Academic Research Consensus
BAV	Balloon Aortic Valvuloplasty; ballongestützte Valvuloplastie
BEV	Balloon expandable Valve, ballonexpandierende Klappe
CABG	Coronary Artery Bypass Graft, Koronararterieller Bypass
CI	Confidence interval, Konfidenzintervall
CK	Kreatinkinase
CT	Computertomographie
dPmean	Mittlerer Druckgradient
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
F	French
KHK	Koronare Herzerkrankung
KOF	Körperoberfläche
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LSB	Linksschenkelblock
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract, Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MFAD	Minimal femoral artery diameter, minimaler femoraler Arteriendurchmesser
NYHA	New York Heart Association
p	p-Wert
PARTNER-Trial	Placement of Aortic Transcatheter Valves-Studie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCI	Percutaneous coronary intervention, perkutane Koronarintervention
RR	Relatives Risiko
SED	Sheat external diameter, externer Durchmesser
SEV	Self expandable Valve, selbst-expandierende Klappe
STS	Society of Thoracic Surgeons
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VARC	Valve Academic Research Consortium
Vmax	Peak Velocity, maximale Flussgeschwindigkeit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der erworbenen Aortenklappenstenose (<i>Otto et al., 2014</i>).....	10
Abbildung 2: Valvae cordis und Annulusebene (Sobotta – Atlas der Anatomie des Menschen, 23. A. 2010, Elsevier GmbH, München).....	11
Abbildung 3: Aortenwurzel und Sinutubulärer Übergang (<i>Piazza et al., 2008</i>).....	12
Abbildung 4: Anatomische Veränderungen bei Aortenklappenstenose (<i>Otto et al., 2014</i>).....	13
Abbildung 5: Echokardiographische Evaluation einer Aortenklappenstenose (<i>Otto et al., 2014</i>).....	14
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven der PARTNER-Studie für den primären Endpunkt und weitere ausgewählte Endpunkte (<i>Leon et al., 2010</i>).....	19
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve „Tod durch jedwede Ursache“ (<i>Adams et al., 2014</i>)	20
Abbildung 8: Die Anatomie der Leistengefäße (<i>Toggweiler et al., 2013a</i>)	23
Abbildung 9: Transkatheter-Aortenklappenimplantation (<i>Smith et al., 2011</i>)	24
Abbildung 10: Edwards Sapien und Medtronic CoreValve Klappenmodelle (<i>Spaccarotella et al., 2011</i>).....	26
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für vaskuläre Komplikationen (<i>Généreux et al., 2014</i>).....	28
Abbildung 12: Prostar Verschlussystem (<i>Cockburn et al., 2012</i>)	37
Abbildung 13: Perkutaner Gefäßverschluss mit zwei ProGlide Systemen (<i>Toggweiler et al., 2013a</i>)	39
Abbildung 14: Darstellung der modifizierten ProGlide Technik mittels Tourniquet (<i>Furlough et al., 2014</i>)	40
Abbildung 15: Vaskuläre Komplikationen (<i>Mehilli et al., 2016</i>)	48
Abbildung 16: Inzidenz der schweren vaskulären Komplikationen im Zeitverlauf (<i>Mehilli et al., 2016</i>).....	49
Abbildung 17: Verteilung der Arten von Vaskulären Komplikationen (<i>Mehilli et al., 2016</i>)	50
Abbildung 18: Mortalität im 1. Jahr nach TAVI (<i>Mehilli et al., 2016</i>)	52

Tabellenverzeichnis

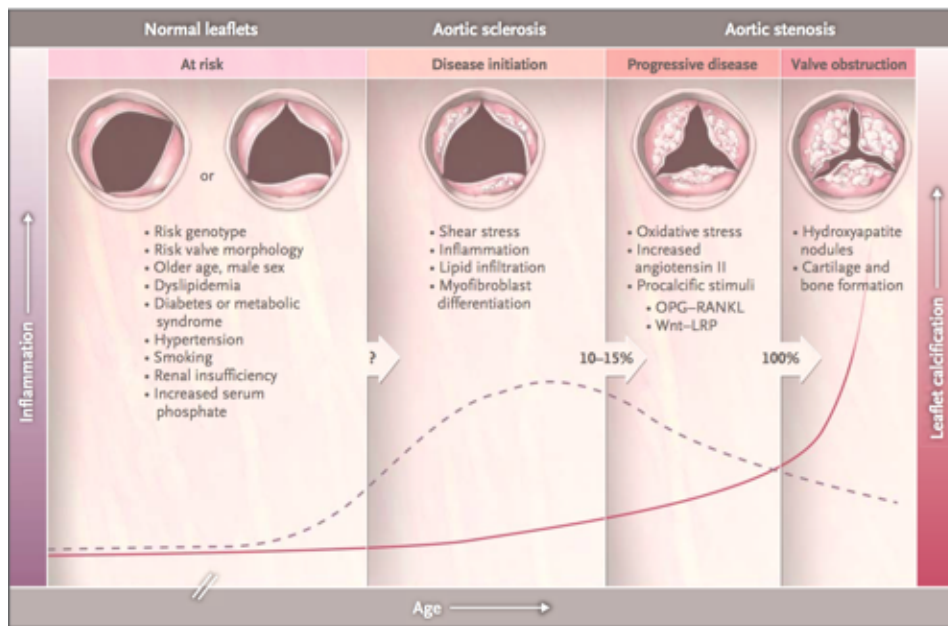
Tabelle 1: Hämodynamische Einteilung der Schweregrade bei AS nach aktuell überarbeiteten Leitlinien der AHA/ACC von 2014 (<i>Bonow et al., 2014; Spaccarotella et al., 2010; Otto, 2006; Bhattacharyya et al., 2012</i>)	15
Tabelle 2: Indikationen und Kontraindikationen für einen perkutanen Aortenklappenersatz (<i>Holmes et al., 2012; Vahanian et al., 2008</i>) ..	21
Tabelle 3: Gegenüberstellung Ballon- und Selbst-expandierbare Klappen (<i>Makkar et al., 2012; Popma et al., 2014</i>)	27
Tabelle 4: Vaskuläre Komplikationen an der Punktionsstelle nach den VARC-2 Kriterien (<i>Kappetein et al., 2012</i>)	29
Tabelle 5: Blutungskomplikationen nach dem Bleeding Academic Research Consortium (<i>Mehran et. al., 2011</i>).....	31
Tabelle 6: Grundeigenschaften der eingeschlossenen Patienten (<i>Mehilli et al., 2016</i>).....	46
Tabelle 7: Verfahrensmerkmale und akute Komplikationen (<i>Mehilli et al., 2016</i>).....	47
Tabelle 8: Vaskuläre und Blutungskomplikationen nach VARC-2 (<i>Mehilli et al., 2016</i>).....	48
Tabelle 9: Unabhängige Prädiktoren für VARC-2 major vaskuläre Komplikationen (<i>Mehilli et al., 2016</i>)	50
Tabelle 10: Blutungskomplikationen nach BARC (<i>Mehilli et al., 2016</i>).....	51

1 Hintergrund

1.1 Einführung

Die Aortenklappenstenose (AS) ist das häufigste Herzklappenvitium in den westlichen Industrieländern (*Carabello et al., 2009; lung et al., 2005; Popma et al., 2014; Kahlert et al., 2009; Rosenhek et al., 2004*) und ist meist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. In den meisten europäischen Ländern findet man eine mittelgradige AS bei ca. 5% und eine schwere AS bei ca. 3% der Bevölkerung über dem 75. Lebensjahr. Die Hälfte der Patienten sind oligo- bis asymptomatisch (*lung et al., 2002*). Man unterscheidet zwischen angeborener (bicuspide Aortenklappe) oder erworbener (kalzifizierender) AS. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Bei der erworbenen AS handelt es sich pathophysiologisch um einen progredienten degenerativen Prozess, dem eine Aortensklerose und Kalzifizierung ähnlich einer Arteriosklerose zugrunde liegt (*Carabello et al., 2009; lung et al., 2003; lung et al., 2005; lung et al., 2006; Lindroos et al., 1993; Nkomo et al., 2006; Otto et al., 2006; Otto et al., 2014; Cowell et al., 2005*). Abbildung 1 zeigt den Entwicklungsmechanismus und Krankheitsverlauf der erworbenen Aortenklappenstenose über die Zeit (*Otto et al., 2014*). Gemeinsame Risikofaktoren sind die Hypercholesterinämie, ein erhöhtes Lipoprotein(a), Nikotinabusus, die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus (*Otto et al., 2014; Rosenhek et al., 2004*). Die in der Vergangenheit bedeutenden rheumatischen Herzklappenerkrankungen spielen heutzutage nur mehr in Entwicklungsländern eine große Rolle (*Carabello et al., 2009; Nkomo et al., 2006*).

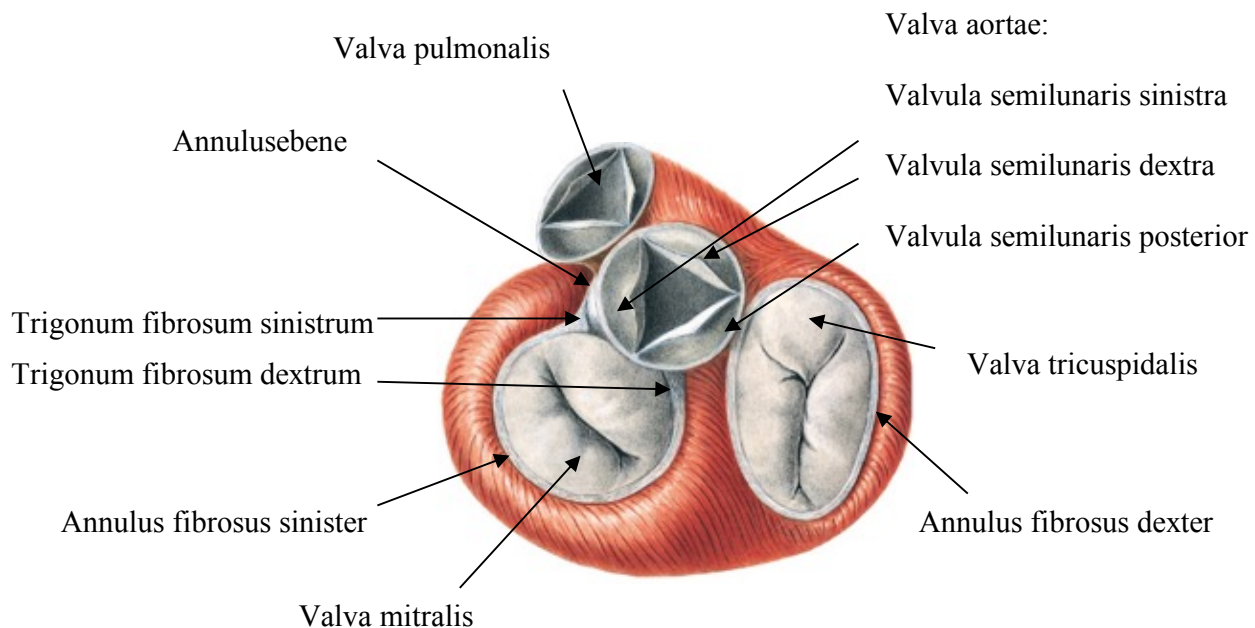
Abbildung 1: Pathogenese der erworbenen Aortenklappenstenose
(Otto et al., 2014)



1.2 Die Anatomie der Aortenklappe und Wurzel

Die Aortenklappe ist eine Taschenklappe (Semilunarklappe) und besteht in der Regel aus drei Taschensegeln (Trikuspidie). Andere Variationen sind die Bicuspidie (zwei Taschensegel) und selten unikuspide oder tetrakuspidale Klappen. Der basale Ansatzpunkt der Segel bildet die Annulusebene (siehe Abbildung 2).

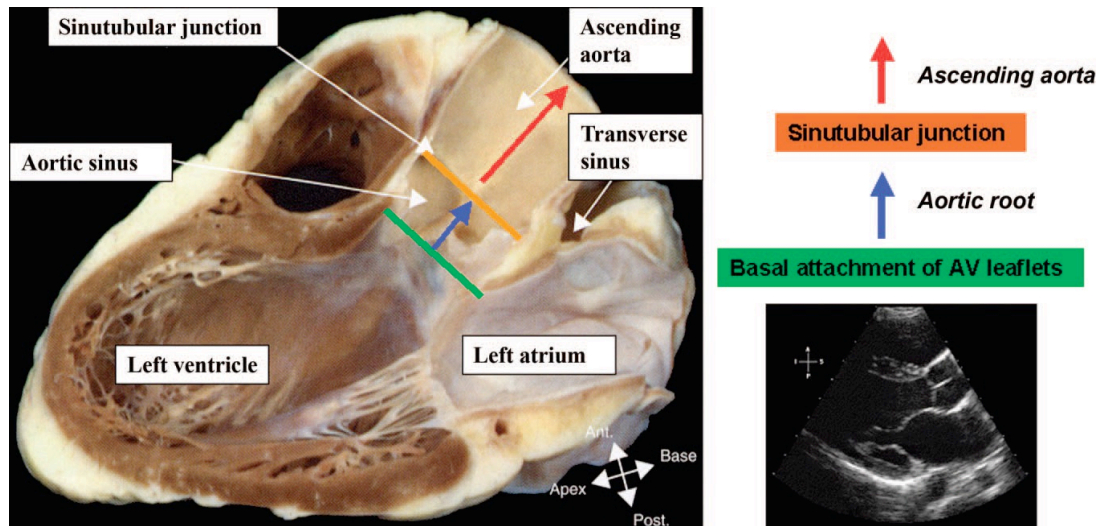
Abbildung 2: Valvae cordis und Annulusebene (Sobotta – Atlas der Anatomie des Menschen, 23. A. 2010, Elsevier GmbH, München)



Die Aortenwurzel ist die direkte Weiterführung des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT= Left Ventricular Outflow Tract) und besteht aus dem Sinus Valsalvae, den fibrösen intervalvulären Trigona und den valvulären Blättern selbst (*Spaccarotella et al., 2011*). Die drei Ausbuchtungen der Aortenwurzel im Bereich des Sinus Valsalvae sowie die dazugehörigen Taschenklappen werden nach der Lage der Koronararterien als rechts-, links- und akoronar bezeichnet (*Piazza et al., 2008*). Als Kommissur wird die jeweilige Kontaktfläche zweier benachbarter Klappentaschen benannt, worunter die drei intervalvulären Trigona und das membranöse Septum mit dem His-Bündel des Reizleitungssystems liegen (*Piazza et al., 2008*). Die Aortenklappe geht unterhalb des fibrösen links- und akoronaren Trigonums in das anteriore Mitralklappensegel über, woraus sich der aortomitrale Vorhang bildet (*Piazza et al., 2008*). Durch die halbmondförmige Befestigung der Taschensegel entstehen basal drei dreieckige Verlängerungen des linksventrikulären Ausflusstraktes bis zum sinotubulären Übergang, welcher sich in die Aorta ascendens fortsetzt (*Piazza et al., 2008*). Dies wird in Abbildung 3 veranschaulicht. Der gesamte Klappenkomplex ist demnach eine dynamische Struktur, die während der verschiedenen Phasen des Herzzyklus und durch die Druckunterschiede in

der Aortenwurzel ihre geometrischen Parameter ständig verändert (Piazza *et al.*, 2008).

Abbildung 3: Aortenwurzel und Sinutubulärer Übergang (Piazza *et al.*, 2008)

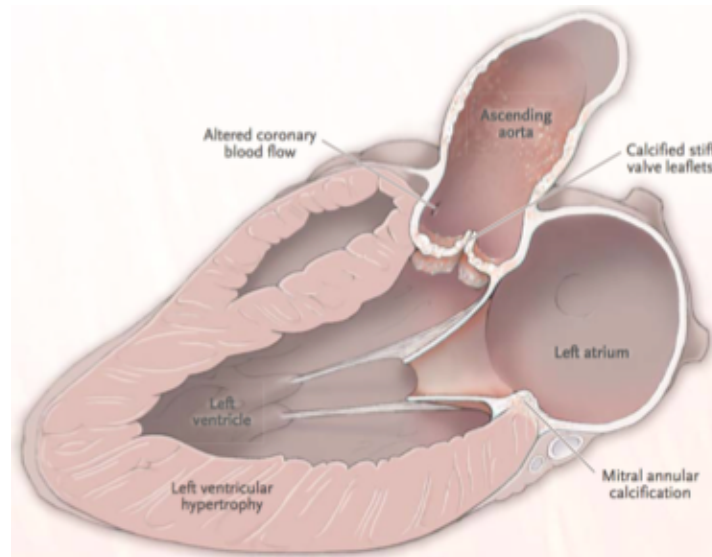


1.3 Pathophysiologie der Aortenklappenstenose

Pathophysiologisch kommt es bei der Aortenklappenstenose durch die eingengegte Auswurföffnung des Herzens zu einem kontinuierlichen linksventrikulären Druckanstieg und erhöhter Wandspannung, welche kompensatorisch in einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels resultiert (Otto, 2006; Carabello *et al.*, 2009; Spaccarotella *et al.*, 2010). Die erhöhte Nachlast geht nach jahrelangem Aufrechterhalten schließlich mit einer konsekutiv verminderten diastolischen Funktion einher (Carabello *et al.*, 2009). Diese Umgestaltungsprozesse sind durch die Koronarreserve limitiert, da es besonders bei Belastung nach dem „Prinzip der letzten Wiese“ bezogen auf die Myokardmasse zu einer Reduktion des Blutflusses und zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch kommt, woraufhin dies zu subendokardialen Ischämien führt (Marcus *et al.*, 1982; Carabello, 2013). Diese myokardiale Unterversorgung kann eine systolische Dysfunktion bedingen, welche durch weitere Progredienz der stenotischen Ausflusstraktbehinderung und Zunahme der myokardialen Überlastung ein Versagen der Kompensationsmechanismen und eine exzentrische linksventrikuläre Dilatation zur Konsequenz hat (Spaccarotella *et al.*, 2011).

Abbildung 4 zeigt die anatomischen Veränderungen, die mit einer Aortenklappenstenose assoziiert sind.

Abbildung 4: Anatomische Veränderungen bei Aortenklappenstenose
(*Otto et al., 2014*)

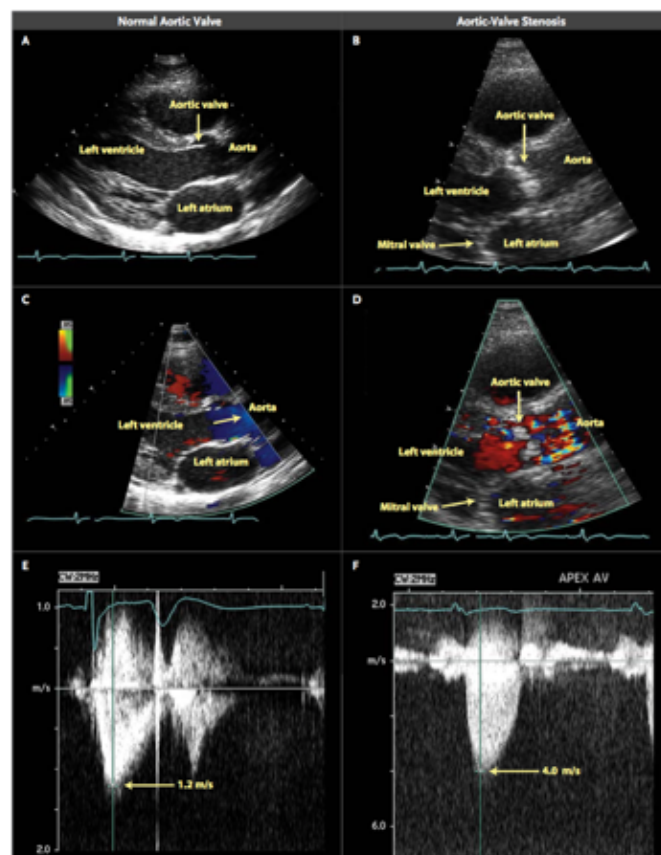


Die Aortenklappenstenose zeichnet sich durch eine lange Latenzzeit aus, nach dem Beginn der Symptome jedoch gestaltet sich der Verlauf schnell progressiv (*Leon et al., 2010; Carabello 2013; Park et al., 2013*). Typische Symptome sind das Auftreten von Schwindel, Synkopen, Dyspnoe, pectanginöse Beschwerden und Zeichen der Herzinsuffizienz (*Otto, 2006; Bhattacharyya et al., 2012; Carabello, 2013; Park et al., 2013*). Darüber hinaus kann es zu allgemeiner Schwäche, Fatigue, Belastungsintoleranz und Herzrhythmusstörungen kommen (*Amato et al., 2001*).

Neben der zum Teil typischen klinischen Symptomatik dienen die körperliche Untersuchung, die transthorakale Echokardiographie (TTE) und der Linksherzkatheter als wichtige wegweisende diagnostische Hilfsmittel zur weiteren Abgrenzung und genaueren Evaluation des Schweregrades der AS (*Carabello et al., 2009; Otto, 2006; Iung et al., 2003*). Bei der körperlichen Untersuchung zeigt sich auskultatorisch anfangs ein typisches frühes spindelförmiges crescendo-decrescendo Systolikum mit Fortleitung in die Carotiden, welches im Verlauf der Erkrankung an Lautstärke zunimmt, ein Schwirren entwickelt und seinen Höhepunkt zu einem späteren Zeitpunkt in der Systole erreicht, bis sich bei weiterem

Progress der klassische Pulsus parvus et tardus ausbildet (*Carabello et al., 2009*). Weiterhin ist mit klassischen Zeichen der Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Flüssigkeitsretention in Form von Gewichtszunahme, Nykturie, Beinödemen und Pleuraergüssen, bis hin zur kardialen Dekompensation zu rechnen (*Carabello et al., 2009; Otto, 2006*). Echokardiographisch kann unter anderem die Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF), der mittlere (dpmean) und maximale Druckgradient (dPmax), die maximale Geschwindigkeit des Blutflusses durch die Aortenklappe (Vmax) und die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) gemessen werden (*Carabello et al., 2009; Otto, 2006; Bonow et al., 2014*). Abbildung 5 zeigt eine physiologische Echokardiographie und ein entsprechendes Korrelat bei Vorliegen einer Aortenklappenstenose. Zusätzlich kann gerade bei asymptomatischen Patienten ein Stress-Echo oder ein dynamischer Belastungstest zur Diagnosestellung hilfreich sein (*Amato et al., 2001; Jung et al., 2002; Lancellotti et al., 2005; Otto, 2006; Bhattacharyya et al., 2012*).

Abbildung 5: Echokardiographische Evaluation einer Aortenklappenstenose
(*Otto et al., 2014*)



Da das Krankheitsbild der Aortenklappenstenose mit einer Angina pectoris (AP) einhergehen kann, fällt die Abgrenzung zu einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) mitunter schwer, hierbei kann ein Linksherzkatheter vor einem geplanten Eingriff Aufschluss geben (*lung et al., 2002; Otto, 2006*). In Tabelle 1 werden die Merkmale der entsprechenden Schweregrade einer Aortenklappenstenose zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 1: Hämodynamische Einteilung der Schweregrade bei AS nach aktuell überarbeiteten Leitlinien der AHA/ACC von 2014 (*Bonow et al., 2014; Spaccarotella et al., 2010; Otto, 2006; Bhattacharyya et al., 2012*)

Schweregrad	Risiko einer AS	I	II	III
Vmax	<2m/s	2.0-2.9m/s	3.0-3.9m/s	-
dPmean	-	<20mmHg	20-39mmHg	≥40mmHg
KÖF	-	-	-	≤1cm ²

Ein weiterer Unterschied wird zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten gemacht (*Bonow et al., 2014; Amato et al., 2001; Lancellotti et al., 2005*).

Die symptomatische hochgradige Aortenklappenstenose hat im natürlichen Verlauf mit steter Progression eine schlechte Prognose und endet unbehandelt meist letal (*Frank et al., 1973; Turina et al., 1987; Leon et al., 2010; Carabello et al., 2009; Moat et al., 2011; Smith et al., 2011; Kodali et al., 2012; Popma et al., 2014*). Laut *Spaccarotella et al. (2010)* beträgt die Mortalität ohne Therapie nach zwei Jahren 50-60%.

1.4 Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose

Eine effektive medikamentöse Therapie der hochgradigen AS gibt es bisweilen nicht (*Carabello, 2009*). Lediglich der frühzeitige Gebrauch von Statinen und Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACE-Hemmer) konnte einen Benefit zur Verlangsamung des Voranschreitens der Stenose zeigen (*Carabello et al., 2009*). Laut *Rosenhek et al. (2004)* sind Statine auch im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf von Vorteil, für ACE-Inhibitoren konnte bislang kein positiver Effekt nachgewiesen werden. *Cowell et al. (2005)* konnte wiederum keine Verbesserung des Krankheitsprogresses

durch Statine zeigen. Relevante Risikofaktoren und Begleiterkrankungen wie ein arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus oder eine Herzinsuffizienz sollten allerdings stets leitliniengetreu behandelt werden (*Bonow et al., 2008*). Im palliativen Setting ist eine rein medikamentöse Therapie zur Symptomlinderung möglich (*Ross et al., 1968; Iung et al., 2002*).

Als Therapie der Wahl einer hochgradigen symptomatischen AS oder mittelgradigen AS mit bypasspflichtiger koronarer Herzerkrankung gilt der chirurgische Klappenersatz mittels einer Prothese, der erstmals 1952 angewendet wurde (*Astor et al.; 2000; Bonow et al., 2008; Sack et al., 2008*). Dabei wird in Intubationsnarkose und unter extrakorporaler Zirkulation bei moderater Hypothermie mittels partieller oder kompletter medianer Sternotomie ein Zugang zur Aortenklappe geschaffen (*Park et al., 2000; Thourani et al., 2010*). Am durch eine kardioplegische Lösung stillgelegten Herzen werden die nativen Aortenklappen Segel vom Annulus abgelöst und gegebenenfalls vorhandene Kalzifizierungen entfernt, damit die Aortenklappenprothese anschließend am Klappenring vernäht werden kann (*Neely et al., 2015*). Die Mortalität des chirurgischen Klappenersatzes liegt nach aktuellen Registern der Society of Thoracic Surgeons (STS) unter 3%, ist jedoch stark abhängig von der Schwere der Erkrankung und von den Begleiterkrankungen der Patienten (*Holmes et al., 2012*). Nicht unerheblich ist dabei allerdings, dass laut dem European Heart Survey 33% aller Patienten über 75 Jahren mit schwerer Aortenklappenstenose aufgrund von ihren Komorbiditäten oder sonstigen Risiken für eine Operation abgelehnt werden (*Vahanian et al., 2008; Spaccarotella et al., 2011*).

Als Alternative zur Operation bei Hochrisiko-Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose wurde 1986 durch Alan Cribier die Balloon Aortenvalvuloplastie (BAV) eingeführt (*Cribier A et al. 1986; Feldman, 2006; Sack et al., 2008*), wobei der anfängliche Enthusiasmus durch hohe Rezidivraten (ca. 50% innerhalb von 6 Monaten), erneute Re-hospitalisierung hochsymptomatischer Patienten und die gleichbleibende Mortalität bald geschmälert wurde (*Carabello et al., 2009; Ben-Dor et al. 2010; Otto et al., 1994*). Bei der Valvuloplastie wird unter leichter Sedierung

mittels eines retrograd eingeführten Ballonkatheter unter schneller rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation (200-220 Schläge/min) die nativ-stenosierte Aortenklappe dilatiert und gesprengt, wobei der passagere Schrittmacher im rechten Ventrikel den transvalvulären Blutfluss minimiert und damit eine stabile Ballonposition ermöglicht (Sack *et al.*, 2008; Ben-Dor *et al.*, 2010; Feldman, 2006). Einer kurzen Insufflation folgt die sofortige Desufflation des Ballons, diese Prozedur kann bei unvollständiger Aufdehnung der Stenose entsprechend wiederholt werden (Sack *et al.*, 2008).

Trotz der jedoch schwachen klinischen Daten und hohen Rezidivrate verbleibt die Aortenvalvuloplastie als ein wichtiges Instrument in der Behandlung der hochgradigen AS, insbesondere zur notfallmäßigen Überbrückung schwerkranker Patienten im kardiogenen Schock oder auch als palliativer Ansatz zur kurz- bis mittelfristigen Symptomlinderung und damit zur Verbesserung der Lebensqualität (Otto *et al.*, 1994; Ben-Dor *et al.*, 2010; Hamid *et al.*, 2010; Feldman, 2006; Cribier *et al.*, 2002).

Aufgrund der valvulären Restenosenrate nach BAV wurde die Idee entwickelt, einen Stent mit einer Klappenprothese zu versehen und über einen Katheter in die native Klappe zu implantieren (Cribier, 2012).

Nach ersten erfolgreichen experimentellen Versuchen im Tiermodell (Bonhoeffer *et al.*, 2000; Andersen *et al.*, 1992) wurde schließlich am 16. April 2002 die erste Transkatheter-Aortenklappe in einen Menschen implantiert und somit ein Durchbruch in der Geschichte der interventionellen Kardiologie erreicht (Cribier *et al.*, 2002; Cribier, 2012). Der erste Patient war ein 57 Jahre alter Mann mit schwerer Aortenklappenstenose im kardiogenen Schock, einer hochgradig eingeschränkten LVEF und multiplen Komorbiditäten. Der Patient wurde bereits als inoperabel eingestuft und eine BAV blieb erfolglos, sodass man sich für eine Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) entschied. Nach Punktion der Vena femoralis wählte man einen transseptalen Zugangsweg und implantierte die Prothese antegrad, was technisch einen hohen Schwierigkeitsgrad aufwies und aufgrund hoher Komplikationsraten später wieder verlassen wurde (Cribier *et al.*, 2002; Kahlert *et al.*, 2009).

Anfangs zeigte sich eine dramatische Verbesserung des klinischen Zustandes und eine zunehmende Mobilisation des Patienten konnte stattfinden, allerdings verstarb dieser nach vier Monaten im Verlauf an mehreren nicht-kardialen Komplikationen aufgrund seiner schwerwiegenden Komorbiditäten (*Cribier et al., 2002; Cribier, 2012*).

1.5 Randomisierte Studien

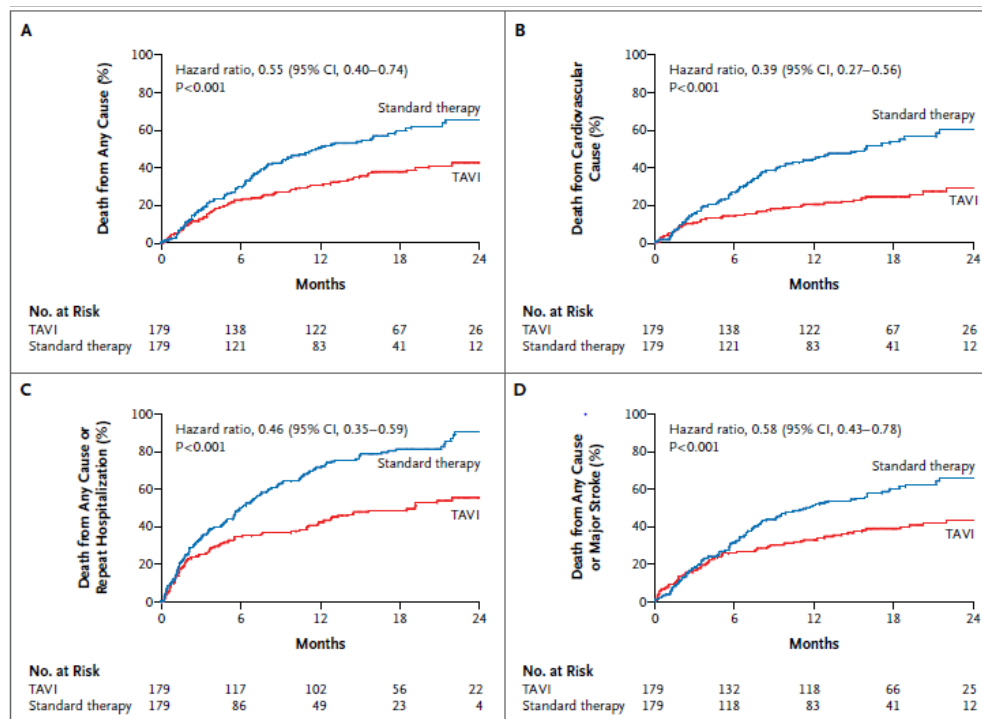
Große Studien wie der randomisierten PARTNER-Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves) und die SOURCE Registry (Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome) zeigten eine 30-Tage-Sterblichkeit von <10% und eine Erfolgsrate von >90% selbst bei der Implantation reiner Hochrisikopatienten (*Vahanian et al., 2008; Leon et al., 2010; Smith et al., 2011; Spaccarotella et al., 2011; Holmes et al., 2012*).

Die PARTNER-Studie untersuchte in einer Subgruppe Hochrisiko-Patienten, die konventionell operiert wurden oder einen interventionellen Aortenklappenersatz bekamen (*Smith et al., 2011*). Hierbei zeigten sich ähnliche Überlebensraten nach einem Jahr (26,8% vs. 24,2%), Schlaganfälle traten nach einem Jahr bei 2,4% der operierten Patienten im Gegensatz zu 5,1% der TAVI-Patienten auf (*Smith et al., 2011*). Nach 30 Tagen kam es in der TAVI-Gruppe signifikant häufiger zu vaskulären Komplikationen (11,0% vs. 3,2%, $p<0,001$), schwere Blutungen (9,3% vs. 19,5%, $p<0,001$) und neu aufgetretenes Vorhofflimmern (8,6% vs. 16,0%, $p=0,006$) wiederum zeigte sich öfter nach konventionellem Aortenklappenersatz (*Smith et al., 2011*). Insgesamt konnte nach einem Jahr kein signifikanter Unterschied bezüglich der Symptomverbesserung zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden, obwohl zum Vergleich weniger TAVI-Patienten im 30-Tage-Follow-Up Beschwerden angaben (*Smith et al., 2011*).

Aus der PARTNER-Studie ging ebenfalls hervor, dass der Patienten-Arm mit perkutanem Aortenklappenersatz im ersten Jahr nach TAVI einen signifikanten Überlebensvorteil („Tod durch jede Ursache“ 30,7% im Vergleich zu 50,7%, $p<0,001$) und eine deutliche Reduktion der Symptomatik (kardiologische Symptome bei 25,2% vs. 58,0%, $p<0,001$) gegenüber den Patienten mit rein konservativen Therapie zeigte (*Leon et al., 2010*). Nach 30 Tagen zeigte sich allerdings eine erhöhte Inzidenz von

Schlaganfällen in der TAVI-Gruppe im Gegensatz zur konservativen Therapie (5,0% vs. 1,1%, $p < 0,06$), auch schwere vaskuläre Komplikationen traten nach der Intervention häufiger auf (16,2% vs. 1,1%, $p < 0,001$) (Leon *et al.* 2010). Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 6 zu sehen.

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven der PARTNER-Studie für den primären Endpunkt und weitere ausgewählte Endpunkte (Leon *et al.*, 2010)

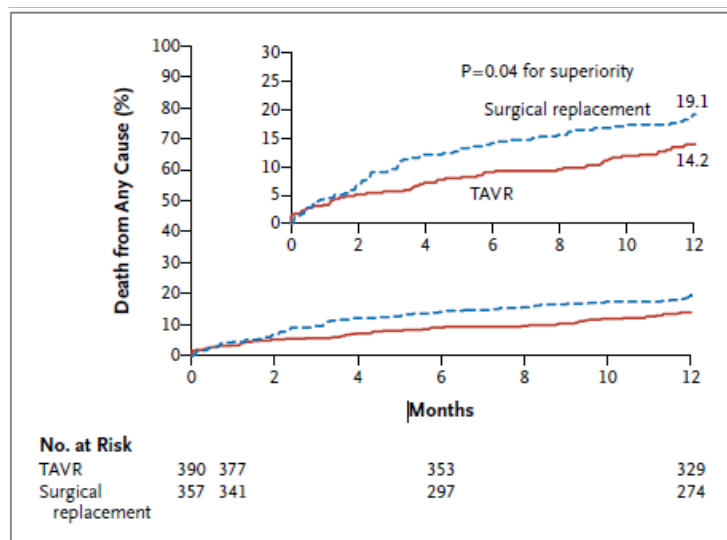


Das Auftreten der Endpunkte wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und mit dem Log-Rank-Test verglichen. Der Tod durch jede Ursache wurde als Tod durch kardiovaskuläre Ursachen angesehen.

In den Zwei-Jahres-Follow-Ups der PARTNER-Studie von Kodali *et al.* (2012) zeigt sich das TAVI-Verfahren als gute Alternative zum operativen Aortenklappenersatz für ausgewählte Hoch-Risiko-Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, da beide Therapien zu vergleichbaren Ergebnissen in Mortalität, Symptomreduktion, Schlaganfallrate und verbesserter Klappenhämodynamik führten. Es kam jedoch zu einer erhöhten Rate an paravalvulärer Regurgitation nach TAVI, was zu einer erhöhten Langzeit-Mortalität führte und Ansatzpunkt für weitere Verfahrens-Verbesserungen aufzeigte (Kodali *et al.*, 2012).

Die Corevalve-Pilot-Studie von *Adams et al. (2014)* stellte bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und hohem Operationsrisiko die Implantation einer selbst-expandierenden Aortenklappenprothese dem konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz gegenüber. Hierbei zeigte sich wie in Abbildung 7 dargestellt, dass nach einem Jahr der primäre Endpunkt „Tod durch jedwede Ursache“ bei den TAVI-Patienten mit 14,2% im Gegensatz zu den operierten Patienten (19,1%) signifikant reduziert werden konnte (absolute Risikoreduktion 4,9%) (*Adams et al., 2014*).

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve „Tod durch jedwede Ursache“
(*Adams et al., 2014*)



Die CHOICE-Studie untersuchte als erste randomisierte klinische Studie, ob eine Ballon-expandierende Klappe bessere Erfolgsraten aufweist, als eine selbst-expandierende Klappe (*Abdel-Wahab et al., 2014*). Hierbei wurden jeweils pro Klappentyp 120 bzw. 121 Hochrisiko-Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und passenden anatomischen Voraussetzungen für eine TAVI im Zeitraum von März 2012 bis Dezember 2013 eingeschlossen (*Abdel-Wahab et al., 2014*). Es ergab sich ein exzellentes 30-Tage-Ergebnis, sowie eine niedrige Mortalität und Major Stroke-Rate für beide Klappentypen (*Abdel-Wahab et al., 2014*). Jedoch zeigte sich mit 95,9% eine höhere Erfolgsquote beim Einsatz der Ballon-expandierenden Klappe gegenüber 77,5% bei der selbst-expandierenden

Klappe (*Abdel-Wahab et al., 2014*). Dies äußerte sich bei den Ballon-expandierenden Klappen durch selteneres Auftreten von moderater paravalvulärer Regurgitation (3,3% im Vergleich zu 14,1%), sowie durch seltenere Notwendigkeit zur Implantation einer zweiten Klappe (0,8% gegenüber 1,7%) (*Abdel-Wahab et al., 2014*).

In den 1-Jahres-Ergebnissen der CHOICE-Studie zeigte sich allerdings neben der höheren Erfolgsquote der Ballon-expandierenden Klappe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Prothesen (*Abdel-Wahab et al., 2015*). Die Rate „Tod durch jedwede Ursache“ betrug 17,4% zu 12,8% (RR: 1,35; 95%-CI: 0,73-2,50; $p=0,37$), kardiovaskuläre Todesursachen lagen bei 12,4%, bzw. 9,4% (RR: 1,32; 95%-CI: 0,63-2,75; $p=0,54$) (*Abdel-Wahab et al., 2015*).

1.6 Indikation

Im Jahre 2012 wurde ein Konsensusdokument über die Kriterien der Indikationsstellung für einen interventionellen Aortenklappenersatz als Überarbeitung der Stellungnahme von *Vahanian et al. (2008)* veröffentlicht (siehe Tabelle 2) (*Holmes et al., 2012*).

Danach sollte die Patientenselektion für eine TAVI in einem multidisziplinären Team aus erfahrenen Kardiologen, Herzchirurgen, Bildgebungsspezialisten, Anästhesisten und, falls nötig, weiteren Spezialisten durchgeführt werden.

Tabelle 2: Indikationen und Kontraindikationen für einen perkutanen Aortenklappenersatz (*Holmes et al., 2012; Vahanian et al., 2008*)

Indikationen:

- hochgradige, symptomatische Stenose einer kalzifizierenden trikuspidalen Aortenklappe bei zu hohem Risiko für eine konventionelle Operation
- Risikoabschätzung mittels STS-Score oder dem logarithmischen EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), Vorerkrankungen, klinischer, echokardiographischer und radiologischer Befunde

Kontraindikationen:

- Bewiesener Myokardinfarkt <30 Tagen ohne definitive Therapie
- kongenitale uni- oder bikuspidale Aortenklappe
- gemischte Klappendysfunktion mit führender Insuffizienz
- Hämodynamische oder respiratorische Instabilität mit Katecholamin-Abhängigkeit oder mechanischer Unterstützung < 30 Tage
- linksventrikuläre EF <20% oder Lebenserwartung <1 Jahr
- Kontraindikation für antikoagulatorische Therapie
- starke Kalzifizierung oder Windung der Iliakalgefäße

Der perkutane Aortenklappenersatz erscheint als vielversprechende Therapieoption für Patienten, die für den Goldstandard einer operativen Versorgung aufgrund zu hoher Risiken nicht in Frage kommen würden. Eine Ausweitung der Indikation hin zu jüngeren und risikoärmeren Patienten, wenn nicht sogar zu allen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose jedoch benötigt in der Zukunft weitere technische Entwicklungen, bessere Prävention schwerer Komplikationen und bessere Kenntnis der Langzeitergebnisse (*Cribier, 2012; Van Mieghem et al., 2013*).

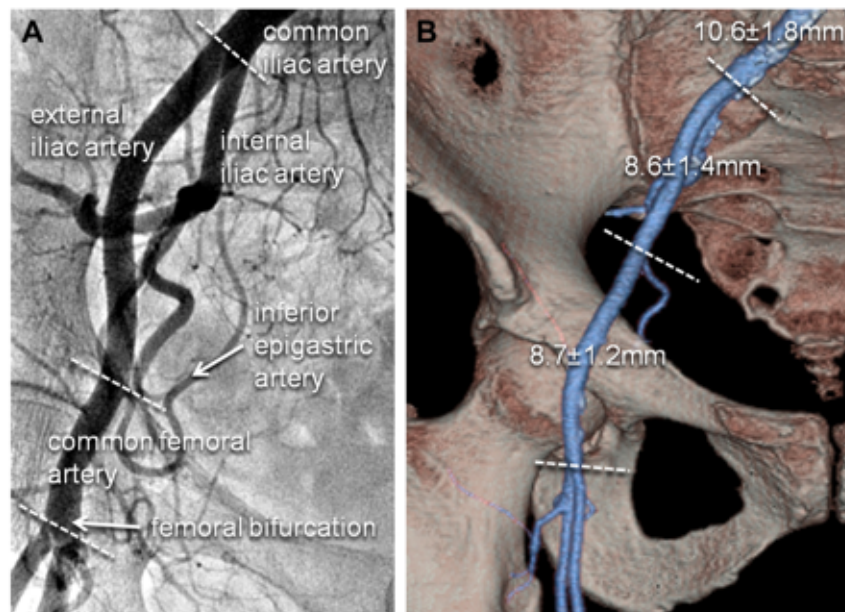
1.7 Technik der Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Die minimalinvasive TAVI-Prozedur wird mittlerweile nur noch selten unter Allgemeinanästhesie durchgeführt, sondern findet vielmehr unter milder Sedierung und Lokalanästhesie im Herzkatheterlabor oder Hybrid-Operationssaal statt (*Cribier et al., 2002; Kahlert et al., 2009; Popma et al., 2014*). Vor dem Eingriff erhalten die Patienten zur Thrombozytenaggregationshemmung 100 mg/d Acetylsalicylsäure und 75 mg/d Clopidogrel nach einer einmaligen Aufsättigungsdosis von 300 mg, sowie eine Antibiotika-Prophylaxe (*Kahlert et al., 2009; Kodali et al., 2012*). Der vaskuläre Zugang erfolgt unter Durchleuchtung und in den meisten Fällen perkutan transfemorale oder transapikal durch eine kleine interkostale Inzision über dem linksventrikulären Apex, alternativ ist in seltenen Fällen der transaxilläre, subklavikuläre oder direkte aortale Zugang angezeigt (*Kahlert et al., 2009; Kodali et al., 2012*). Der transfemorale Zugang ist am wenigsten invasiv, wird deshalb am häufigsten angewendet und die

meisten interventionellen Kardiologen sind durch perkutane Koronarinterventionen sehr vertraut mit diesem Verfahren (*Toggweiler et al., 2013a*). Im Folgenden soll daher dieser Gefäßzugang näher erläutert werden.

Hierbei sollte die präzise Punktion der Arteria femoralis communis vorzugsweise oberhalb der Bifurkation zentral im Gefäßlumen auf Höhe des Femurkopfes durchgeführt werden (*Kahlert et al., 2009; Kodali et al., 2012; Toggweiler et al., 2013a*). Abbildung 8 zeigt die Anatomie der Leistengefäße mittels Angiographie und 3D-Animation.

Abbildung 8: Die Anatomie der Leistengefäße (*Toggweiler et al., 2013a*)



Die Arteria iliaca externa zieht unter dem Ligamentum inguinale hindurch und setzt sich als Arteria femoralis communis fort. Die Arteria epigastrica inferior entspringt aus der Arteria iliaca externa direkt oberhalb des Ligamentum inguinale und dient als Orientierungspunkt um den retroperitonealen Bereich abzugrenzen (A). Hier wird der durchschnittliche minimale Durchmesser der Arteria iliaca communis, der Arteria iliaca externa und der Arteria femoralis communis gezeigt (B).

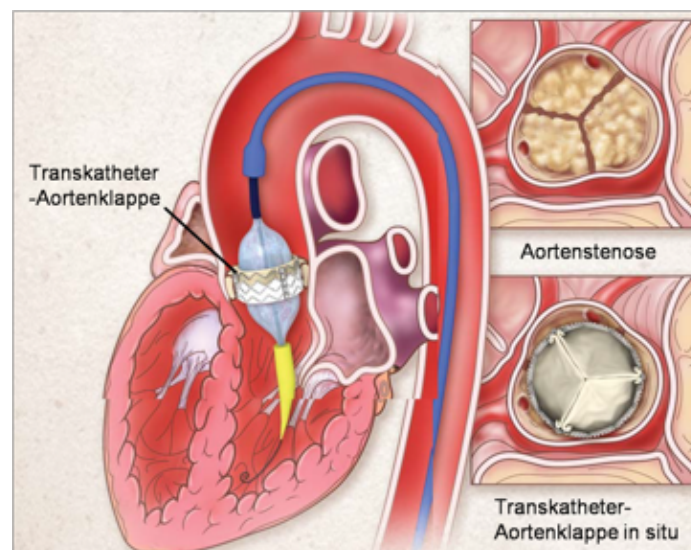
Nach erfolgreicher Punktion wird anschließend eine Schleuse eingesetzt und ein Führungsdraht retrograd von der Aorta ascendens über die Aortenklappe in den linken Ventrikel gelegt (*Smith et al., 2011; Kodali et al., 2012*). Mittels einer Ballonvalvuloplastie wird die nativ stenosierte Aortenklappe unter tachykarder ventrikulärer Schrittmacherstimulation (160-220 Schläge pro Minute) gesprengt und die auf den Implantations-Katheter gefaltete Aortenklappenprothese wird anschließend über den

Führungsdraht anatomisch positioniert und implantiert (*Cribier et al., 2002; Kahlert et al., 2009; Popma et al., 2014*).

Das Klappenmodell von CoreValve (Medtronic Inc., Minneapolis, USA) wird unter angiographischer Kontrolle langsam freigegeben und entfaltet sich von selbst (*Popma et al., 2014; Adams et al., 2014*), wohingegen die Edwards SAPIEN Prothese (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) durch einen Ballon dilatiert wird (*Moat et al., 2011; Makkar et al., 2012*). Die peri-prozedurale Antikoagulation besteht entweder aus Heparin oder Bivalirudin (*Kahlert et al., 2009; Popma et al., 2014*).

Abbildung 9 zeigt in einer schematischen Darstellung die kathetergestützte Platzierung der neuen Aortenklappe, sowie den optischen Unterschied zwischen kalzifizierter Aortenklappenstenose und neuem Klappenersatz.

Abbildung 9: Transkatheter-Aortenklappenimplantation (*Smith et al., 2011*)



Gemäß den durchgeführten Studien und Registern ist die perkutane kathetergestützte Aortenklappenimplantation eine sichere Methode mit geringen Komplikationsraten, wobei hier lokale vaskuläre Komplikationen, Blutungen, Reizleitungsstörungen bis hin zur Schrittmacherpflichtigkeit, thrombembolische Ereignisse, Nierenversagen und selten Prothesendislokationen mit Notwendigkeit einer neuen Platzierung oder Reintervention zu nennen sind (*Leon et al., 2010; Smith et al., 2011; Spaccarotella et al., 2011; Makkar et al., 2012*). Die bedeutenden vaskulären

Komplikationen mit ihren dazugehörigen Blutungskomplikationen werden ausführlich im Abschnitt *1.9 Vaskuläre Komplikationen* erläutert.

Einige der Patienten weisen nach dem transkatheter Aortenklappenersatz milde, paravalvuläre Insuffizienzen auf, mäßiggradige bis schwere paravalvuläre Insuffizienzen konnten bei ca. 5-10% nachgewiesen werden und sind mit erhöhter Mortalität im Langzeitverlauf assoziiert (*Spaccarotella et al., 2011; Makkar et al., 2012*). Die Rate von neurologischen Komplikationen, welche transiente ischämische Attacken (TIA) und Apoplex beinhalten, beläuft sich in aktuellen Studien auf ca. 5% nach 30 Tagen und ca. 8% nach einem Jahr (*Leon et al., 2010; Smith et al., 2011; Spaccarotella et al., 2011*). Aufgrund bradykarder Herzrhythmusstörungen wie Atrioventrikuläre Blockierung (AV-Block) und Linksschenkelblock (LSB) kommt es bei ca. 4-8% der TAVI-Patienten post-interventionell zur Implantation eines permanenten Herzschrittmachers, auch neu auftretendes Vorhofflimmern ist möglich (*Leon et al., 2010; Spaccarotella et al., 2011; Makkar et al., 2012*).

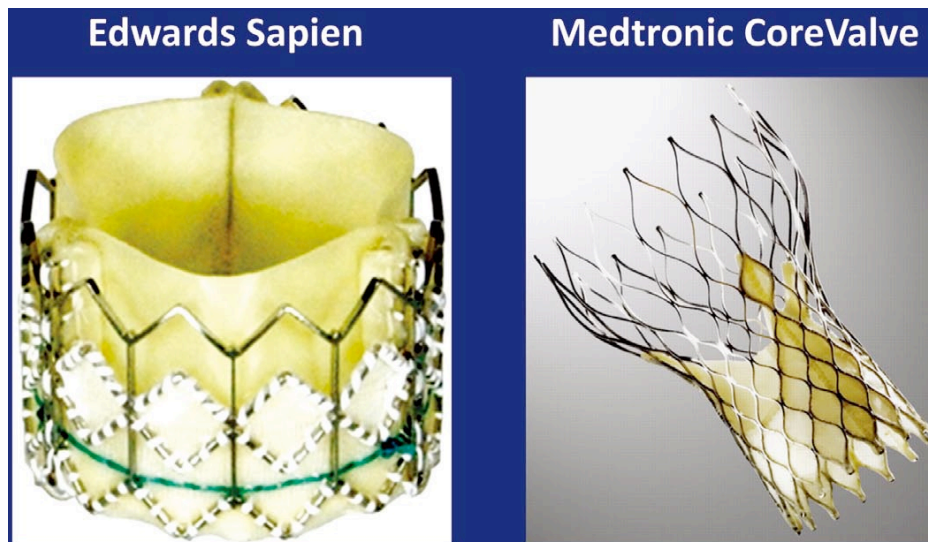
Als weitere Komplikation nach transkatheter Aortenklappenersatz ist in ca. 1-3% das Auftreten eines akuten Nierenversagen zu nennen (*Leon et al., 2010; Makkar et al., 2012*).

Weitere seltene Komplikationen sind Endokarditis, Stenose und Degeneration der Prothese und Myokardinfarkt (*Smith et al., 2011; Kodali et al., 2012*). Eine sehr seltene Komplikation stellt die koronare Obstruktion (<1%) dar (*Leon et al., 2011; Kappetein et al., 2012*).

1.8 Verwendete Modelle der Katheterklappenprothesen

Aktuell gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Aortenklappenprothesen. Die zwei häufigsten Typen und die durch aktuelle Studiendaten am meisten erforschten Prothesen sind die Ballon-expandierbare Klappe (BEV) der Firma Edwards Life Science (Inc, Irvine, Kalifornien) und die selbst-expandierbare Klappe (SEV) der Firma Medtronic (Inc, Minneapolis, Minnesota) (Abbildung 10) (*Spaccarotella et al., 2011; Holmes et al., 2012*). In dieser Arbeit werde ich im Folgenden auch auf diese beiden Modelle näher eingehen und über weitere Systeme lediglich einen groben Überblick geben.

Abbildung 10: Edwards Sapien und Medtronic CoreValve Klappenmodelle
(Spaccarotella et al., 2011)



Die Ballon-expandierbare Klappe besteht aus einem Stahl-Stent als Rahmen, der eine dreiblättrige, früher aus Pferdeperikard, heute aus Rinderperikard gefertigte Klappe auf einem beweglichen Freisetzungskatheter umgibt (Vahaninan et al., 2008; Makkar et al., 2012). Die Prothese wird bei der Implantation durch einen Ballonkatheter unter tachykarder Schrittmacherstimulation expandiert (Vahaninan et al., 2008; Makkar et al., 2012) und ist aktuell in drei Größen (23mm, 26mm, 29mm) erhältlich (Holmes et al., 2012).

Die selbst-expandierbare Prothese setzt sich aus drei Komponenten zusammen: aus der eigentlichen Transkatheter-Herzklappe, dem Einführungskatheter und dem Kompressionssystem (Popma et al., 2014). Die Klappe besteht aus einem zusammengefalteten Nitinol-Rahmen, der drei kelchförmig eingenähte Schweineperikardsegel stützt und sich nach vorheriger Kühlung bei Körpertemperatur selbst entfaltet (Spaccarotella et al., 2011; Adams et al., 2014; Popma et al., 2014). Hierbei ist keine zusätzliche tachykarde Schrittmacherstimulation oder Ballondilatation nötig (Popma et al., 2014). Dieses Modell ist derzeit in vier verschiedenen Größen (23mm, 26mm, 29mm und 31mm) verfügbar (Popma et al., 2014). In Tabelle 3 werden die Charakteristika beider Klappentypen einander gegenübergestellt.

Tabelle 3: Gegenüberstellung Ballon- und Selbst-expandierbare Klappen
(Makkar et al., 2012; Popma et al., 2014)

	Ballon- expandierbare Klappe	Selbst-expandierbare Klappe
Vorhandene Größen	23mm, 26mm, 29mm	23mm, 26mm, 29mm, 31mm
Material	Rinderperikard	Schweineperikard
Ballondilatation	Ja	Nein
Tachykarde Schrittmacherstimulation	Ja	Nein
Nachdilatation möglich	ja	ja

Verschiedene Firmen testen aktuell zusätzlich zu diesen beiden Prothesentypen mehrere neue Klappenmodelle in klinischen Studien und erhoffen sich von der nächsten Generation kleinere Einführungskatheter, genauere Positionierung, weniger paravalvuläre Insuffizienzen und Repositionierungs- oder sogar Zurückziehmöglichkeiten (*Holmes et al., 2012*).

Die JenaValve (JenaValve Technology, München) und die AcurateValve (Symetis, Inc., Lausanne, Schweiz) wurden kürzlich für den transapikalen Zugang auf dem europäischen Markt zugelassen (*Kahlert et al., 2009; Holmes et al., 2012*).

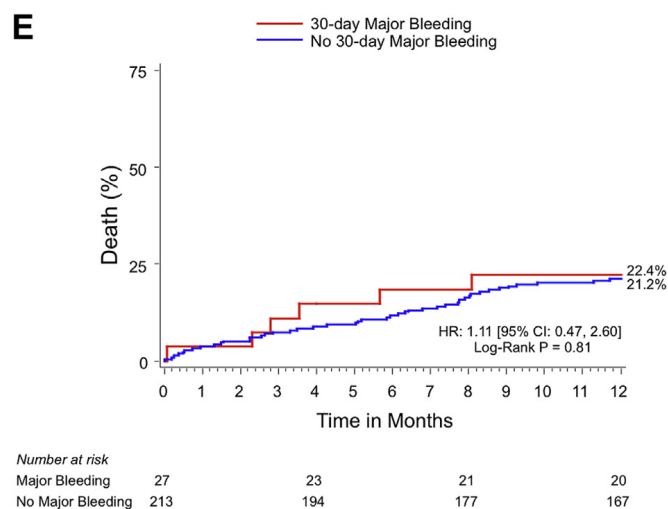
Andere Klappendesigns wie die PorticoValve (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA), Direct Flow Medical (Direct Flow Medical, Santa Rosa, Kalifornien, USA), Sadra Lotus Valve (Sadra Medical, Los Gatos, Kalifornien, USA) und weitere Prothesen befinden sich in frühen Stadien der klinischen Studien und befassen sich unter anderem mit flexiblen Versiegelungsmembranen zur besseren Anpassung an den kalzifizierten nativen Annulus um die paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz zu reduzieren (*Kahlert et al., 2009; Holmes et al., 2012*). Außerdem gibt es neue Ansätze in der allgemeinen Prothesen-Technik: Modelle wie die Lutter Valve und die PercValve (Advanced Bioprosthesis Surfaces, San Antonio,

Texas) setzen auf physiologischere Herzklappenprothesen mittels Gewebezüchtung und Nanotechnologien (*Holmes et al., 2012*).

1.9 Vaskuläre Komplikationen

Neben den oben genannten peri-prozeduralen Komplikationen, sind vaskuläre Komplikationen weiterhin eine der limitierenden Faktoren und treten meist im Bereich der gewählten Punktionsstelle auf. Die Häufigkeit von major vaskulären Komplikationen liegt aktuell bei ca. 12%, für minor bei ca. 10% (*Généreux et al., 2012*). Abbildung 11 zeigt die kumulative 1-Jahres-Mortalität nach transfemoraler TAVI bei Patienten mit major Blutungen nach 30 Tagen gegenüber Patienten ohne major Blutung nach 30 Tagen.

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für vaskuläre Komplikationen
(*Généreux et al., 2014*)



Bei dem anfangs gefäßchirurgisch freipräparierten Zugang beispielsweise über die Arteria femoralis, aber auch bei dem späteren perkutanem Verfahren kam und kommt es immer wieder zu Problemen (*Kahlert et al., 2009*). So kann es zu Dissektionen der Intima mit zusätzlicher Aneurysma-Bildung kommen, welche dann nachträglich eventuell mit einem Stent versorgt werden müssen, oder es kommt zu einer totalen Gefäßokklusion durch das angewendete Verschlusssystem mit zu engen Nähten, was meist

eine operative Rekanalisierung erforderlich macht (*Kahlert et al., 2009; Hayashida et al., 2011*).

Eine häufige Komplikation im Bereich der Punktionsstelle stellt ein Pseudoaneurysma dar, dass durch eine Ultraschall-gesteuerte Kompression behandelt werden kann, aber auch arteriovenöse Fisteln, Perforationen und Gefäßrupturen werden als Komplikationen genannt (*Kahlert et al., 2009; Hayashida et al., 2011*). Weiterhin sind starke, kontinuierliche Blutungen beschrieben, die einen Hämoglobin-Abfall und somit Bluttransfusionen zur Folge haben und selten ein retroperitoneales Hämatom mit hämorrhagischem Schock, das eine Notoperation nötig werden lässt (*Kahlert et al., 2009; Greason et al., 2013*).

Für einen einheitlichen Umgang peri-prozeduraler Komplikationen nach TAVI hat das Valve Academic Research Consortium (VARC) standardisierte klinische Kriterien und Definitionen, die sogenannten VARC-2 Kriterien wie in Tabelle 4 gezeigt, etabliert (*Kappetein et al., 2012*).

Tabelle 4: Vaskuläre Komplikationen an der Punktionsstelle nach den VARC-2 Kriterien (*Kappetein et al., 2012*)

Schwerwiegende vaskuläre Komplikationen (Major)

- Aortendissektion, Aortenruptur, Annulusruptur, Perforation des linken Ventrikels oder neues apikales Aneurysma bzw. Pseudoaneurysma
- Gefäßverletzung an der Zugangsseite oder zugangsbedingt (Dissektion, Stenose, Perforation, Ruptur, Arterio-venöse Fistel, Pseudoaneurysma, Hämatom, irreversible Nervenverletzung, Kompartment-Syndrom, Versagen des perkutanen Verschlusssystems), welche zu Tod, lebensbedrohlichen oder schwerwiegende Blutungen, viszerale Ischämie oder neurologischen Beeinträchtigungen führt
- Distale Embolie (nicht zerebral) vaskulären Ursprungs, welche einer Operation bedarf, in einer Amputation oder einem irreversiblen Endorganschaden endet

- Ungeplante endovaskuläre oder chirurgische Intervention verbunden mit Tod, schwerwiegende Blutung, viszeraler Ischämie oder neurologischer Beeinträchtigung
- Neue ipsilaterale Ischämie der unteren Extremität, dokumentiert durch Patientensymptome, körperliche Untersuchung und/oder Abwesenheit von Blutfluss im Angiogramm der unteren Extremität
- Operation aufgrund zugangsbedingter Nervenverletzung
- Permanente zugangsbedingte Nervenverletzung

Weitere vaskuläre Komplikationen (Minor)

- Gefäßverletzung an der Zugangsseite oder zugangsbedingt (Dissektion, Stenose, Perforation, Ruptur, Arterio-venöse Fistel, Pseudoaneurysma, Hämatom, Versagen des perkutanen Verschlusssystems), welche nicht zu Tod, lebensbedrohlichen oder schwerwiegende Blutungen, viszeraler Ischämie oder neurologischen Beeinträchtigungen führt
- Distale Embolie behandelt mit Embolektomie und/oder Thrombektomie und nicht resultierend in Amputation oder irreversiblen Endorganschaden
- Ungeplantes endovaskuläres Stenting oder ungeplante chirurgische Intervention, welche nicht den Major-Kriterien für vaskuläre Komplikationen entspricht
- Vaskuläre Behandlung oder die Notwendigkeit einer Behandlung (durch Operation, Ultraschall-gesteuerte Kompression, Transkatheter-Embolisation oder Stent-Graft)

Versagen des perkutanen Verschlusssystems

- Versagen des Verschlusssystems, eine Hämostase an der Seite der Arteriotomie zu erzielen, die zu einer alternativen Behandlung führt (außer manuelle Kompression oder endovaskuläre Ballonkompression)

Wie in Tabelle 5 gezeigt, können Blutungskomplikationen zusätzlich durch die vom Bleeding Academic Research Consortium (BARC) aufgestellten Kriterien nach unterschiedlichen Blutungstypen definiert und klassifiziert werden (Mehran et. al., 2011).

Tabelle 5: Blutungskomplikationen nach dem Bleeding Academic Research Consortium (Mehran et. al., 2011)

- Typ 0: Keine Blutung
- Typ 1: Nicht behandlungsbedürftige Blutung, die keine zusätzlichen Untersuchungen, Hospitalisierung oder medizinische Behandlung benötigt; könnte dazu führen, dass der Patient seine Medikamente eigens absetzt, ohne medizinischen Rat aufzusuchen
- Typ 2: Jedes Zeichen einer klinisch manifesten, behandlungsbedürftigen Blutung (z. B. größere Blutung als in der klinischen Situation zu erwarten; auch Blutung, die nur mittels Bildgebung identifiziert wurde), die nicht zu den Typen 3, 4 oder 5 gehört, aber mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: (1) benötigt eine nicht-chirurgische medizinische Intervention, (2) führt zu einer Hospitalisierung oder intensiveren Behandlung oder (3) braucht dringende Abklärung
- Typ 3
 - Typ 3a: Klinisch manifeste Blutung mit einem Hämoglobinabfall von 3 bis 5 g/dl (wenn der Hämoglobinabfall mit der Blutung zusammenhängt); Bluttransfusion bei klinisch manifester Blutung;
 - Typ 3b: Klinisch manifeste Blutung mit einem Hämoglobinabfall von ≥ 5 g/dl (wenn der Hämoglobinabfall mit der Blutung zusammenhängt); Herzbeuteltamponade; Blutung, die eine chirurgische Intervention benötigt (ausgenommen dental/nasal/dermal/Hämorrhoiden); Blutung, die intravenöse vasoaktive Substanzen benötigt;
 - Typ 3c: Intrakranielle Blutung (ausgenommen Mikroblutungen oder hämorrhagische Infarzierung; einschließlich intraspinale Blutungen); Subkategorien, bestätigt durch Obduktion,

Bildgebung oder Lumbalpunktion; Intraokulare Blutung, die das Sehen beeinträchtigt

- Typ 4: Blutung im Zusammenhang mit einer koronaren Bypass-Operation; Perioperative intrakranielle Blutung innerhalb von 48 Stunden; Re-Operation nach Sternotomie-Verschluss zwecks Blutungskontrolle; Transfusion von 5 Einheiten Vollblut oder Erythrozyten-Konzentrat innerhalb von 48 Stunden; Fördermenge der Thoraxdrainage von 2 L innerhalb von 24 Stunden;
- Typ 5: Fatale Blutung:
 - Typ 5a: Wahrscheinliche fatale Blutung; keine Obduktion oder Bestätigung mittels Bildgebung, aber Kausalität anzunehmen;
 - Typ 5b: Gesicherte fatale Blutung; klinisch manifeste Blutung oder Obduktion oder Bestätigung mittels Bildgebung.

1.10 Verschlusssysteme

Der Erfolg einer TAVI-Prozedur ist nach den derzeitigen Erkenntnissen ganz wesentlich davon abhängig, ob es am Ende der Intervention zu einem erfolgreichen und sicheren Verschluss der arteriellen Punktionsstelle kommt, da vaskuläre Komplikationen und daraus folgende Blutungen mit Transfusionsbedarf ein wesentlicher Grund für erhöhte Mortalität und Morbidität, sowie für eine verlängerte Hospitalisierung sind (*Toggweiler et al., 2012; Toggweiler et al., 2013a+b*).

Während der Anfänge von Katheter-gestützten Aortenklappen-Implantationen wurde der arterielle Zugang für die Intervention noch chirurgisch freigelegt und dementsprechend auch wieder gefäßchirurgisch verschlossen, was jedoch eine Allgemeinanästhesie und weitere aufwändigere Verfahren als Voraussetzung hatte (*Kahlert et al., 2009; Kahlert et al., 2013*).

Mit der Zeit wurden dann allerdings zunehmend perkutane Punktionen durchgeführt, da dies sehr viel schonender und weniger invasiv in Lokalanästhesie möglich ist. Darüber hinaus sind hierdurch deutlich kürzere Verfahrenszeiten möglich (*Kahlert et al., 2009; Kahlert et al., 2013*).

Im Jahre 1959 stellte Sven-Ivar Seldinger seine Technik des perkutanen arteriellen Zugangs erstmals vor, welche heutzutage die gebräuchlichste Punktions-Methode angiographischer Untersuchungen ist. Nach erfolgter arterieller Punktion wurde die Punktionsstelle meist mittels manueller Kompression und mittels Druckverband behandelt um eine adäquate Hämostase zu gewährleisten (*Schwartz et al., 2010*).

Heute gilt diese Methode zwar weiterhin als Goldstandard zur Blutstillung und wird häufig eingesetzt, ist allerdings sehr zeitaufwändig, verbraucht Personalressourcen und führt zu einer mehrstündigen Immobilisierung des Patienten, was als unangenehm empfunden wird, und zu Rückenschmerzen, sowie Urinretention führt (*Schwartz et al., 2010; Schulz-Schüpke et al., 2014*).

In den frühen 1990er Jahren wurden erstmals im Rahmen von perkutanen Koronarinterventionen und angiographischen Untersuchungen Gefäßverschluss-Systeme eingeführt, welche die folgenden Ziele verfolgten: kürzere Hämostasezeit, höherer Patientenkomfort, weniger Aufwand, niedrigere Kosten und weniger Komplikationen (*Schwartz et al., 2010*).

In den letzten Jahren wurden zunehmend mehrere verschiedene Techniken entwickelt, wobei zwischen aktiven und passiven Systemen unterschieden werden kann (*Schwartz et al., 2010*). Passive Verschlusssysteme wie das Neptune-Gerinnungspad (Biotronik, Berlin) oder die Kompressions-Systeme FemoStop (St. Jude Medical, Minnetinka, Minnesota) und ClampEase (Pressure Products Inc., Rancho Palos Verdes, Kalifornien) fördern erfolgreich und sicher die Blutstillung mittels prothrombogenen Materialien oder mechanischer Kompression, beschleunigen den Vorgang allerdings nicht wesentlich (*Dauerman et al., 2007; Schwartz et al., 2010*).

Im Gegensatz dazu verkürzen die aktiven Verschlusssysteme die Hämostasezeit und sollen somit im Folgenden im Fokus dieser Arbeit stehen (*Dauerman et al., 2007; Schwartz et al., 2010*). Ein Vorteil aktiver Verschlusssysteme ist, dass sie unmittelbar nach der Prozedur unabhängig vom Status der Antikoagulation angewendet werden können,

auch die Schleuse folglich direkt entfernt werden kann und die Hämostase in über 95% der Fälle erfolgreich eintritt (*Dauerman et al., 2007*).

Voraussetzung für eine sichere Anwendung derartiger Systeme ist die genaue Vermessung und Darstellung der Iliakal- und Femoralgefäße vor und während der Intervention mittels Mehrschicht-Computertomographie mit Kontrastmittel (MSCT= multi-slice-computed-tomography) als Goldstandard oder Angiographie (*Cockburn et al., 2013; Kahlert et al., 2013*). Die Ilio-femorale angiographische Darstellung ist am weitesten verbreitet und hat den Vorteil, gleichzeitig mit einer Herzkatheter-Untersuchung oder einer Aortographie anwendbar und im Gegensatz zum MSCT weitestgehend überall verfügbar zu sein (*Cockburn et al., 2013*). Weiterhin verursacht die Mehrschicht-Computertomographie mit 3D-Rekonstruktion eine zusätzliche Strahlenbelastung und erhöht das Risiko für eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie in einer Patientenzielgruppe, in der Niereninsuffizienz ohnehin häufig auftritt, weshalb auf eine ausreichende Hydrierung vor dem Eingriff zu achten ist (*Cockburn et al., 2013, Jochheim et al., 2014*). Weiterhin reduziert die Erfahrung der beteiligten Personen mit dem angewendeten Verschlusssystem laut *Hayashida et al. (2012)* das Auftreten von vaskulären Komplikationen und nach *Kahlert et al. (2009 und 2013)* ist eine sichere und kontrollierte Punktion der Arterie von großer Bedeutung. Das weibliche Geschlecht, ein Alter über 80 Jahre, eine geringe Körperoberfläche (KOF), stattgefundenе Blutungen in der Vorgeschichte, vorbestehende Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, sowie eine Schleusengröße über 19 French (Fr) sind wichtige Prädiktoren für das Auftreten vaskulärer Komplikationen (*Dauerman et al., 2007; Cockburn et al., 2012; Van Miegham et al., 2012; Cockburn et al., 2013*).

Aktive Verschlusssysteme können in Kollagen-gestützte Systeme wie dem Angio-Seal (St. Jude Medical, Minnetonka, Minnesota) und MynxVascularClosure Device (AccessClosure, Mountain View, Kalifornien), sowie in Clip- und Nahtsysteme unterteilt werden (*Dauerman et al., 2007; Schwartz et al., 2010*).

Das Angio-Seal System besteht aus einem Anker, einem Kollagenschwämmchen und einem Verbindungsfaden, diese drei

Komponenten sind alle komplett resorbierbar und die Hämostase wird überwiegend mechanisch durch die Komprimierung der Arteriotomie zwischen Anker und dem koagulationsfördernden Kollagenschwämmchen erreicht (*Schwartz et al., 2010*). Als Clipsystem ist das Starclose (Abbott Vascular, Redwood City, Kalifornien) zu nennen, welches nach Einbringen in das Arterienlumen aus der Spitze des 4 mm großem Nitinol-Clip Platzierungsflügel entfaltet, die bei Zurückziehen des Systems gegen die Wand der Arterie gedrückt werden und dadurch die richtige Position einnehmen (*Schwartz et al., 2010*). Anschließend wird der Clip an der Außenseite der Arterienwand um die Punktionsstelle ausgelöst, verschließt so beide Enden der Arteriotomie und das ganze System kann entfernt werden (*Schwartz et al., 2010*).

Die Nahtsysteme werden zumeist vor Beginn der Intervention in der sogenannten pre-closure-Technik eingesetzt, wobei die Enden bis zum Abschluss der Prozedur extrakorporal verbleiben (*Cockburn et al., 2012; Kahlert et al., 2013*). Besonders bei großen Zugangsöffnungen findet dies noch vor der Vordilatation und dem Einführen der Schleuse statt (*Cockburn et al., 2012; Kahlert et al., 2013*).

1994 wurde das Perclose-Gerät als erstes Naht-basiertes perkutanes Verschlusssystem auf dem europäischen Markt eingeführt und routiniert bei Koronarangiographien und –interventionen verwendet (*Schwartz et al., 2010; Kahlert et al., 2013*). Über die Jahre entwickelten sich die Systeme von Prostar, über die Modelle Techstar und Closer, bis hin zum aktuell viel verwendeten ProGlide (*Schwartz et al., 2010*).

Aktuell werden bei TAVI-Prozeduren entweder das Prostar System oder ProGlide Systeme zum perkutanen Verschluss der interventionsbedingten Gefäßpunktion angewendet. Diese werden im Folgenden näher beschrieben.

1.10.1 Prostar

Das Prostar System (Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornien) findet Anwendung bei peripheren Gefäßerkrankungen, perkutanen Koronarinterventionen (PCI = percutaneous coronary intervention) und endovaskulärer Therapie von abdominellen Aortenaneurysmen (*Cockburn et al., 2012; Cockburn et al., 2013*).

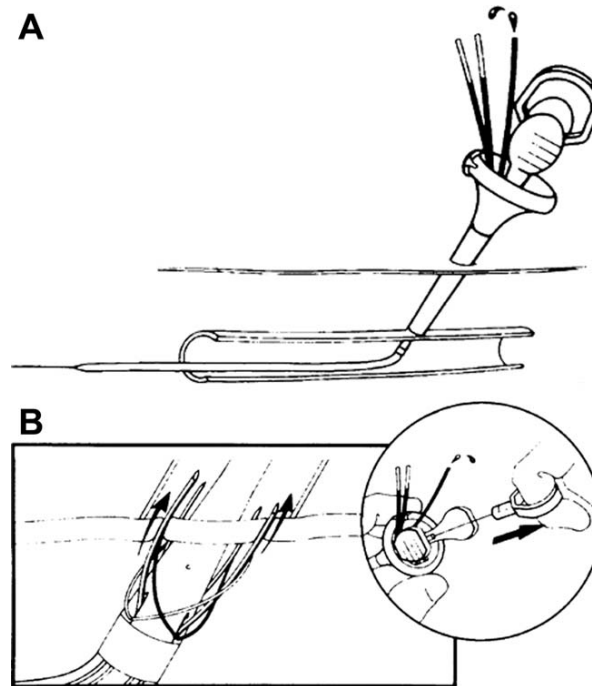
Das Verschlusssystem besteht aus einem 0,038 Inch großen Führungsdraht-kompatiblen hydrophilen Einführungskatheter mit zwei Nitinol-Nadelpaaren, einem Nadelführer, zwei geflochtenen Polyesterfäden und einem rotierenden Schaft, der die Nadel präzise platziert und einfängt (*Cockburn et al., 2012; Hayashida et al., 2012*).

Bei der Anwendung wird das selbst 10 French große Prostar System durch das subkutane Gewebe in die Arterie eingebracht, bis ein pulsierender Blutfluss durch das vorgesehene Lumen sichtbar wird (*Cockburn et al., 2012*). Die Nadeln werden so in das Arterienlumen eingebracht und durch die Wand der Arterie in Richtung Haut geführt (*Schwartz et al., 2010*). Um sicher zu gehen, dass die chirurgischen Nähte bis zum Ende der Prozedur freiliegend bleiben, werden sie feucht gehalten, mit Gaze umwickelt und mit Klammern am Abdecktuch festgesteckt (*Cockburn et al., 2012*). Nun kann die Intervention planmäßig durchgeführt werden und am Ende werden die Nahtenden mit entsprechenden Knoten verschlossen (*Cockburn et al., 2012; Hayashida et al., 2012*). Der Führungsdraht kann zur Sicherheit bis zum Erreichen einer adäquaten Hämostase in der Punktionsstelle verbleiben und wird nachträglich entfernt, woran sich in der Regel eine finale iliofemorale Kontroll-Angiographie von der Gegenseite aus anschließt (*Cockburn et al., 2012; Hayashida et al., 2012*).

Zugelassen ist das Prostar System für Schleusengrößen von bis zu 10 French, wird aber bereits routinemäßig in der Praxis für TAVI-Punktionsstellen von 21 French verwendet (*Genereux et al., 2012*).

Die schematische Anwendung des Prostar Verschlusssystems ist in Abbildung 12 dargestellt.

Abbildung 12: Prostar Verschlussssystem (Cockburn et al., 2012)



Die Anwendung des Verschlussystems führte im Verlauf zu einer fundamentalen Veränderung in der Entwicklung des perkutanen Gefäßverschlusses, da die Nadeln außerhalb der Arterie eingeführt und nach innen gerichtet werden, wobei die Nähte wie mit einem Tacker gesetzt werden (Schwartz et al., 2010).

1.10.2 ProGlide

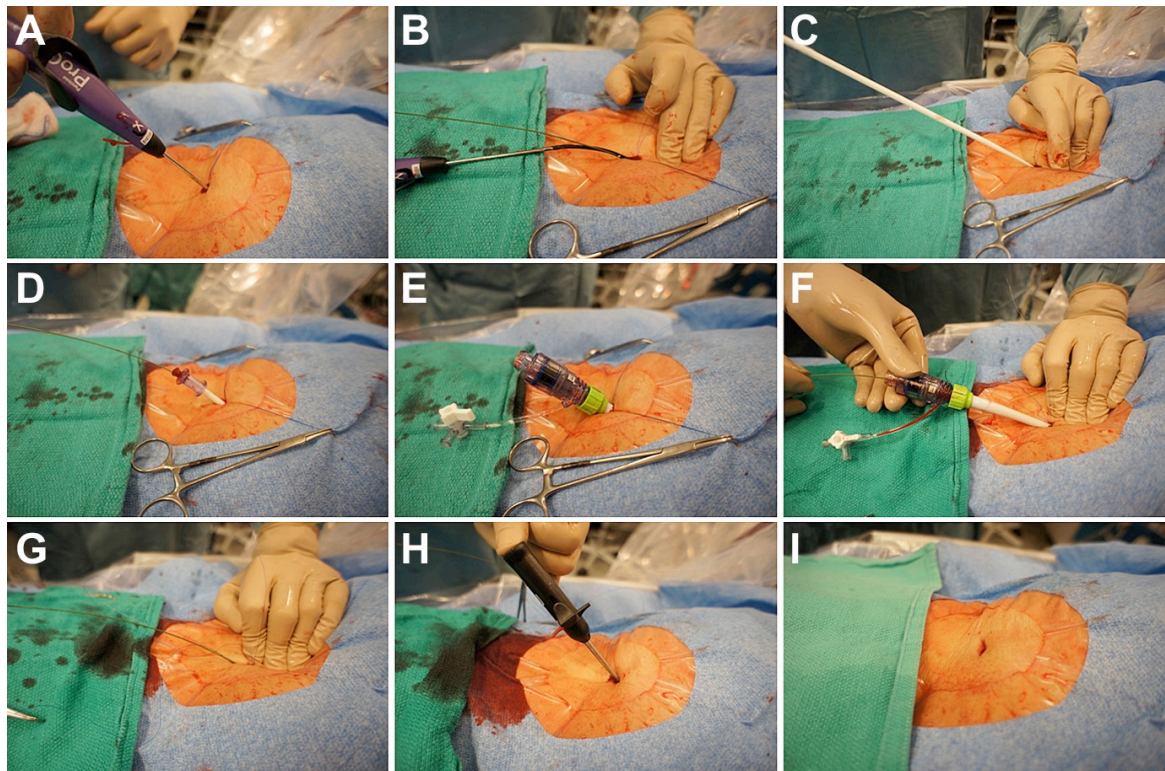
Bei dem aktuell 6 French großen ProGlide Modell (Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornien) wurde die geflochtene Polyesternaht durch eine Monofilament-Polypropylen-Naht ersetzt, die mehr Zugfestigkeit aufweist und weniger Entzündungsreaktion im umgebenden Gewebe verursacht (Kahlert et al., 2013).

Das Verschlussystem wird über einen 0,035-0.038 Inch großen Führungsdraht in das Gefäß eingebracht und die regelrechte Position durch den pulsatile Blutfluss aus dem Lumen der eingeführten Zugangsschleuse kontrolliert (Griese et al., 2013; Kahlert et al., 2013). Im Folgenden werden durch Betätigung eines Hebels Bügelplatten freigesetzt, die sich durch leichtes Zurückziehen des Systems in der inneren Arterienwand verankern (Schwartz et al., 2010; Griese et al., 2013; Kahlert

et al., 2013; Furlough et al., 2014). Ein Nadelpaar wird anschließend durch die Gefäßwand eingebracht, nimmt die Nahtenden auf und wird dann wieder bis zur Hautoberfläche zurückgezogen (*Kahlert et al., 2013*). Abschließend wird ein selbstschließender chirurgischer Knoten an der Arterienoberfläche festgezogen und die Fäden werden mit einer Schere entsprechend gekürzt (*Kahlert et al., 2013*).

Da gerade bei den transfemorale Transkatheter-Aortenklappen-Implantationen große Gefäßzugänge (ProGlide ist für Schleusen bis 21 French zugelassen) nötig sind, berichtet *Griese et al. (2013)* über die sichere und erfolgreiche (Erfolgsrate bei 93,9%) simultane Anwendung zweier ProGlide Verschlusssysteme (siehe Abbildung 13). Zuvor wurde bereits bei 292 perkutanen endovaskulären Eingriffen an der Aorta über 94% adäquate Hämostase durch diese Technik beschrieben (*Schwartz et al., 2010*). Hier sieht *Griese et al. (2013)* in Verbindung mit einer TAVI Vorteile beim doppelt angewendeten ProGlide Modell im Vergleich zum Prostar System, da die Anwendung leichter und praktikabler ist, was auch zu einer steileren Lernkurve bei den Anwendern und damit zu mehr Sicherheit führt. Auch ist diese Modifikation durch die Reduktion von vaskulären Komplikationen und Blutungskomplikationen kosteneffektiver, selbst wenn zwei Systeme verwendet werden (*Griese et al., 2013*). Bei dieser Methode werden die beiden ProGlide Geräte jeweils entgegengesetzt in 30° Rotation zur Seite geneigt angebracht und nach erfolgter Intervention werden beide Nahtsysteme in gleicher Weise verknotet (*Griese et al., 2013*). Abbildung 13 zeigt die praktische Anwendung des ProGlide Verschlusssysteme.

Abbildung 13: Perkutaner Gefäßverschluss mit zwei ProGlide Systemen
(Toggweiler et al., 2013a)

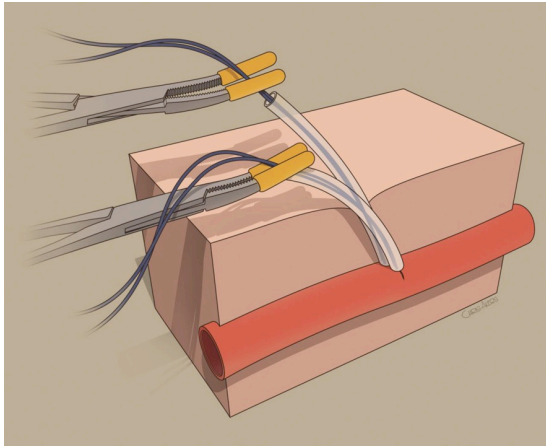


1.10.3 Weitere Verschlussstechniken

Furlough et al. (2014) beschreibt eine Erweiterung der ProGlide Technik, bei der ein abgetrenntes Schlauchstück von der Einspritzöffnung der Schleuse über die freien Enden der Naht gestülpt wird und durch eine senkrecht angebrachte Arterienklemme in Position gehalten wird. Dies wird in Abbildung 14 gezeigt. So entsteht in der Art eines sogenannten „Rummel Tourniquet“ eine zusätzliche Komprimierungsmöglichkeit der Punktionsstelle und es können direkt über den Schlauch prothrombogene Substanzen wie zum Beispiel Thrombin gegeben werden, falls keine adäquate Hämostase erreicht werden konnte (*Furlough et al., 2014*). Nachdem eine Hämostase eingetreten ist, werden die Nahtenden freigelassen, das Tourniquet entfernt und die Fäden dicht an der Arteriotomie gekürzt (*Furlough et al., 2014*). Diese Modifikation der ProGlide Technik kombiniert demnach passive und aktive Gefäßverschlussmethoden und benötigt keine zusätzlichen Materialien für die Herstellung

des Tourniquets, die nicht sowieso im Katheterlabor vorhanden sind (Furlough et al., 2014).

Abbildung 14: Darstellung der modifizierten ProGlide Technik mittels Tourniquet (Furlough et al., 2014)



Eine weitere Technik, um das komplett perkutane TAVI-Verfahren sicherer werden zu lassen, ist die „Cross-Over Balloon Occlusion“ Technik (Généreux et al., 2012). Hierbei wird über den kontralateralen femoralen Zugang oder über die Arteria radialis ein endovaskulärer Ballon eingebracht und an der anderen Seite proximal der Arteriotomie aufgeblasen, bevor die großlumige Schleuse entfernt wird (Généreux et al., 2012).

Insgesamt gibt es allerdings momentan erst wenige Studien bezüglich der Anwendung von vaskulären Verschlusssystemen bei Transkatheter-Aortenklappenimplantationen. Deshalb und gerade auch wegen der großen Bedeutung von vaskulären Komplikationen für Morbidität und Mortalität nach TAVI ist es von großer Wichtigkeit in diesem Bereich weitere Forschung zu betreiben.

2 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel dieser prospektiven Studie ist der Vergleich zweier Naht-vermittelter-Verschlusssysteme, dem ProGlide und dem Prostar System, zum perkutanen arteriellen Gefäßverschluss nach transfemoralem Aortenklappenersatz hinsichtlich des Auftretens vaskulärer Komplikationen und klinischen Outcome nach einem Jahr.

3 Methodik

3.1 Studienprotokoll

Im Zeitraum zwischen Januar 2008 und Dezember 2013 haben insgesamt 1032 Patienten in zwei deutschen Zentren (Klinik der Ludwig-Maximilian-Universität München und Herzzentrum der Segeberger Kliniken GmbH) konsekutiv einen transfemorale Aortenklappenersatz erhalten. Bei 1022 dieser Patienten wurde hierbei ein Naht-vermitteltes Verschlusssystem (ProGlide oder Prostar) eingesetzt, um den vaskulären Zugang minimalinvasiv zu verschließen. Diese Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.

3.1.1 Studiendesign

Demographische, klinische und prozedurale Daten wurden im Rahmen der nationalen Qualitätskontrollvorschriften prospektiv gesammelt und in einer ausgewiesenen fortlaufenden Datenbank (EVERY-TAVI-Register) unseres Institutes dokumentiert. Für das institutseigene Register war keine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten oder ihrer gesetzlichen Vertreter notwendig.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Eignung der Patienten zur Durchführung einer TAVI wurde durch das sogenannte Herzteam aus erfahrenen klinischen und interventionellen Kardiologen, Anästhesisten sowie Herz- und Gefäßchirurgen beurteilt.

3.1.3. Prozeduren vor Studieneinschluss

Vor einem geplanten TAVI-Verfahren wurden standardmäßig folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Anamnese und körperliche Untersuchung mit Körpergröße, sowie Körpergewicht
2. 12-Kanal-EKG inklusive Puls und Blutdruck
3. Aufnahmelabor: Blutbild, Serumkreatinin, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), International Normalized Ratio (INR),

Herzenzyme Kreatinkinase (CK) und CK-MB Fraktion (Muscle-Brain-type) und Troponin T

4. Transthorakale Echokardiographie, ggf. zusätzlich transösophageal
5. Multidetector-Computertomographie zur Planung der Zugangsseite und Messung der nativen Annulusgröße
6. Koronarangiographie mit oder ohne Koronarintervention

3.1.4. Prozedurale Details

Die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation mit den entsprechenden Klappentypen ist wie in Kapitel 1.7 und 1.8 detailliert beschrieben durchgeführt worden.

Die Entscheidung darüber, welches der beiden Verschlussysteme (siehe Kapitel 1.10 *Verschlussysteme*) verwendet wurde, lag bei dem den jeweiligen Eingriff durchführenden Arzt.

Bis 2010 verwendete Bad Segeberg ausschließlich das Prostar-Verschlussystem, an der Münchner Universitätsklinik wurde dieses System alleinig bis 2012 verwendet. Anschließend wurden alle TAV-Implantationen mittels Proglide-Verschlussystem durchgeführt. Dieses System wurde vor der TAVI-Ära in beiden Kliniken sehr oft zur Blutstillung und zum Verschluss der Zugangsseite nach PCI verwendet, wodurch keine Überlappungsphase der Anwendung von Prostar und Proglide zur Eingewöhnung nötig war.

Primärer Endpunkt war die Inzidenz von periinterventionell (innerhalb von 30 Tagen) aufgetretenen schweren VARC-2 vaskulären Komplikationen. Weitere Endpunkte stellten die Inzidenz von Blutungskomplikationen, Mortalität nach 30 Tagen und einem Jahr, sowie das Versagen des Verschlussystems dar. Vaskuläre Komplikationen und Blutungskomplikationen wurden nach den aktuellen VARC-2-Definitionen klassifiziert, wobei die Blutungskomplikationen zusätzlich nach den BARC-Kriterien definiert wurden (siehe Kapitel 1.9 *Vaskuläre Komplikationen*). Da die VARC-2 Kriterien 2012 veröffentlicht wurden, musste eine retrospektive Ereignisanpassung für die vor 2013 eingeschlossenen Patienten durchgeführt werden. Um die Erfahrung der interventionellen Kardiologen

mit dem Einsatz von Naht-vermittelten Verschlusssystemen zu definieren, wurde die Anzahl der Tage seit erstmaliger Anwendung gezählt.

3.2 Patientennachsorge

Während des Klinikaufenthalts wurde ein tägliches klinisches Monitoring durchgeführt, welches in Form klinischer Nachsorgeuntersuchungen auch nach der Entlassung telefonisch, ambulant in einer Arztpraxis oder in der Klinik weitergeführt wurde. Diese Nachsorge hat für alle Patienten 30 Tage nach der Intervention stattgefunden, sowie bei 98.7% der Patienten zusätzlich auch nach einem Jahr.

3.3 Statistische Auswertung

Die Studienpopulation wurde nach dem jeweils verwendeten Verschlusssystem in zwei Gruppen aufgeteilt – ProGlide und Prostar. Unterschiede in Patientenmerkmalen und Ereignissen zwischen diesen beiden Gruppen wurden mittels Students T-Test oder Wilcoxon Rangsummentest (fortlaufende Daten), sowie mittels Chi-Quadrat Test oder exaktem Test nach Fisher mit erwartetem Wert <5 (kategoriale Variablen) auf ihre Signifikanz bewertet. Die fortlaufenden Daten wurden als Durchschnitt mit Standardabweichung, kategoriale Variablen in Prozentangaben (%) präsentiert. Die Datenverteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalität überprüft.

Um Prädiktoren für schwere vaskuläre Komplikationen zu identifizieren, wurde eine multivariable Analyse mit Risikovariablen durchgeführt. Diese Risikovariablen zeigten in der univariablen Analyse eine Assoziation mit der abhängigen Variablen ($p\text{-Wert} \leq 0.10$) oder wurden in vorherigen Artikeln entsprechend beschrieben. Weiterhin wurde eine Überlebenskurve nach der Methode von Kaplan-Meier geschätzt und mit den Ergebnissen des Log-Rank-Test verglichen. Mit dem Cox-Regressionsmodell wurden die Hazard Raten (HRs) von allen Ereignissen nach 30 Tagen und einem Jahr berechnet. Die Bewertung der unabhängigen Prognosewerte zur Verwendung von ProGlide relativ zum Auftreten von Tod nach einem Jahr wurde durch das Cox-Regressionsmodell ausgeführt. Hierbei wurden alle Charakteristika miteinbezogen, welche sich zwischen den beiden Gruppen

mit $p \leq 0.1$ in der univarianten Analyse unterschieden haben. Fehlende Daten in allen Variablen der multivariablen Analyse wurden ignoriert. Um jegliche Unterschiede zu eliminieren, die durch steigende Erfahrung der den Eingriff ausführenden Ärzte entstanden sind, wurden alle multivariablen Modelle für die Zeit seit der Einführung des entsprechenden Verschlusssystems angepasst. Statistische Signifikanz wurde durch einen zweiseitigen p-Wert von <0.05 angezeigt.

Für die statistische Analyse wurde die Statistiksoftware R (Version 3.1.0) benutzt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Unter den 1.022 eingeschlossenen Patienten, die eine transfemorale TAVI bekommen haben, wurde bei 506 (49.5%) das ProGlide-Verschlusssystem und bei 516 (50,5%) Patienten das Prostar-Verschlusssystem verwendet. In Tabelle 6 ist zu erkennen, dass die Patientengruppen in ihren Grundeigenschaften adäquat zusammenpassen, Tabelle 7 zeigt die Verfahrensdetails und akute Komplikationen.

Tabelle 6: Grundeigenschaften der eingeschlossenen Patienten
(Mehilli et al., 2016)

	ProGlide (n=506)	Prostar (n=516)	p-Wert
Alter in Jahren	80.7±7.3	81.3±7.1	0.15
Weiblich	291 (57.5)	288 (55.8)	0.58
Body mass index, kg/m	26.5±5.2	26.3±4.8	0.61
LogEuroSCORE, %	21.2±14.0	21.9±12.2	0.38
NYHA Klasse ≥ 2	455 (89.9)	466 (90.3)	0.83
Koronare Herzkrankheit	337 (66.6)	283 (54.8)	<0.001
Z. n. Myokardinfarkt	74 (14.6)	74 (14.3)	0.89
Z. n. PCI	175 (34.6)	158 (30.6)	0.17
Z. n. CABG	85 (16.8)	63 (12.2)	0.03
Z. n. Apoplex	61 (12.1)	51 (9.9)	0.26
Diabetes mellitus	125 (24.7)	119 (23.1)	0.53
Chronische Nierenerkrankung	155 (30.6)	218 (42.2)	<0.001
Vorhofflimmern	195 (38.5)	144 (27.9)	<0.001
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	55 (10.9)	54 (10.5)	0.83
Chronische Lungenerkrankung	52 (10.8)	74 (14.3)	0.05
Malignität	90 (17.9)	90 (17.4)	0.88
Hämoglobinlevel, g/dl	12.2±1.9	12.1±1.7	0.19
Reduzierte ventrikuläre Ejektionsfraktion*	143 (28.3)	121 (24.0)	0.12
Schwere Kalzifikation der Zugangsseite**	77 (32.1)	66 (13.8)	<0.001

Werte sind Prozentzahl (%) oder Durchschnitt ± Standardabweichung;

* Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <45% gemessen durch Echokardiographie

** definiert als: keine, leicht, mäßig und schwer

Tabelle 7: Verfahrensmerkmale und akute Komplikationen (*Mehilli et al., 2016*)

	ProGlide (n=506)	Prostar (n=516)	p-Wert
Prothesentyp			<0.001
- Selbst-expandierbar	248 (49.0)		
- Ballon-expandierbar	258 (51.0)		
Prothesengröße			0.08
- 23 mm	57 (11.3)		
- 26 mm	204 (40.3)		
- 29 mm	223 (44.1)		
- 31 mm	22 (4.3)		
Mantelgröße			<0.001
- 16 F	48 (9.5)		
- 18 F	388 (76.7)		
- 20 F	70 (13.8)		
SED/MFAD Verhältnis‡	0.99±0.17	0.98±0.18	0.16
TAVI-in-Bioprothese	29 (5.7)	21 (4.1)	0.27
TAVI-in-TAVI	9 (1.8)	9 (1.7)	0.96
Antikoagulation			<0.001
- Bivalirudin	13 (2.6)	343 (66.5)	
- Unfraktioniertes Heparin	493 (97.4)	173 (33.5)	
Koronararterienobstruktion	3 (0.6)	6 (1.2)	0.52
Konversion zur konventionellen Operation	2 (0.4)	4 (0.8)	0.69
Annulusruptur	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99
Perikarderguss	9 (1.7)	7 (1.4)	0.99

Werte sind Durchschnitt ± SD oder Prozentzahl (%); ‡ wurde berechnet als durch CT gemessenes Verhältnis zwischen SED vom Check-Flow introducer nach Passage des Klappenzuführsystems und MFAD; F= French; MFAD= minimal femoral artery diameter; SED= sheath external diameter

4.2 Klinische Ergebnisse

Schwere vaskuläre Komplikationen nach VARC-2 (primärer Endpunkt) traten öfter in der Prostar-Gruppe auf ($p < 0.001$) (Tabelle 8, Abbildung 15). Abbildung 16 zeigt die Inzidenz der schweren vaskulären Komplikationen im Zeitverlauf.

Tabelle 8: Vaskuläre und Blutungskomplikationen nach VARC-2
(Mehilli et al., 2016)

	ProGlide (n=506)	Prostar (n=516)	p-Wert
Vaskuläre Komplikationen	108 (21.3)	147 (28.5)	0.008
- Major Vaskuläre Komplikationen	40 (7.5)	82 (15.9)	<0.001
- Minor Vaskuläre Komplikationen	68 (13.4)	67 (12.9)	0.83
Versagen des Verschlusssystems	4 (0.8)	12 (2.3)	0.04
Operation an Zugangsseite nötig	15 (2.9)	29 (5.6)	0.04
Peripheres Stenting	10 (1.9)	2 (0.4)	0.03
Thrombin-Injektion	5 (1.0)	31 (6.0)	<0.001
Blutungskomplikationen	156 (30.8)	180 (34.9)	0.59
- Major Blutung	58 (11.5)	50 (9.7)	0.41
- Minor Blutung	72 (14.2)	99 (19.2)	0.04
Lebensbedrohliche Blutung	26 (5.1)	30 (5.8)	0.63

Werte sind Durchschnitt \pm SD oder Prozentzahl (%)

Abbildung 15: Vaskuläre Komplikationen (Mehilli et al., 2016)

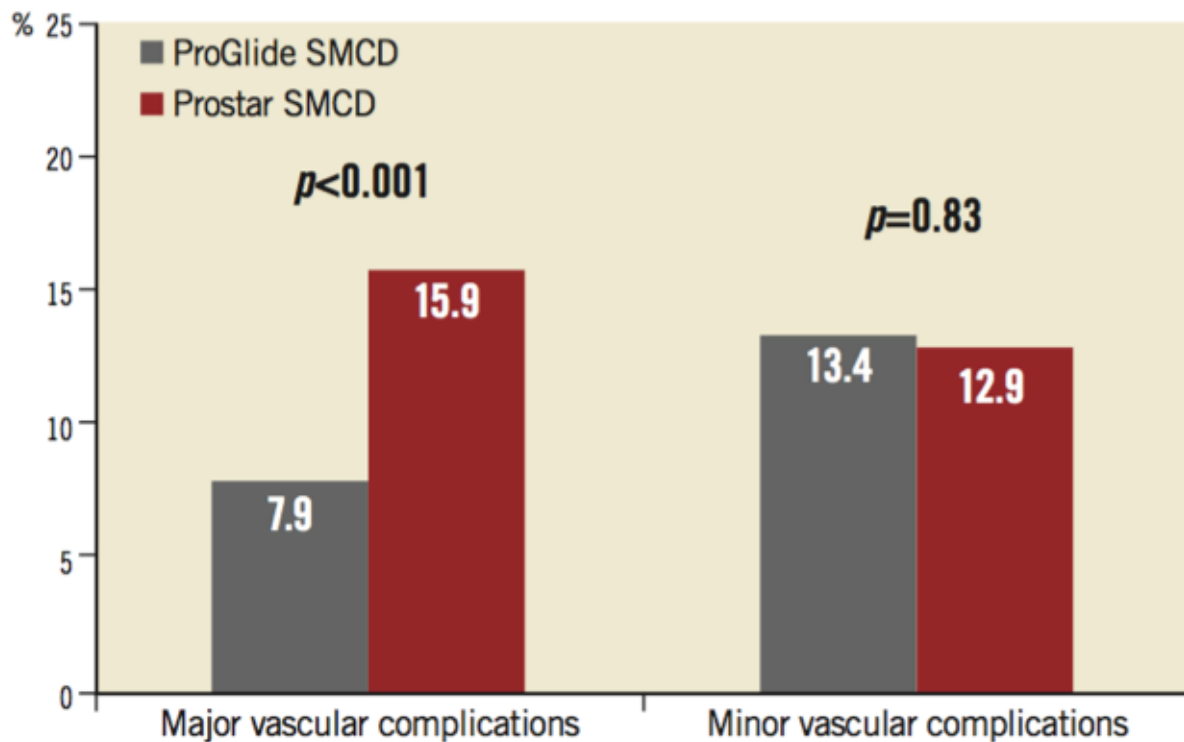
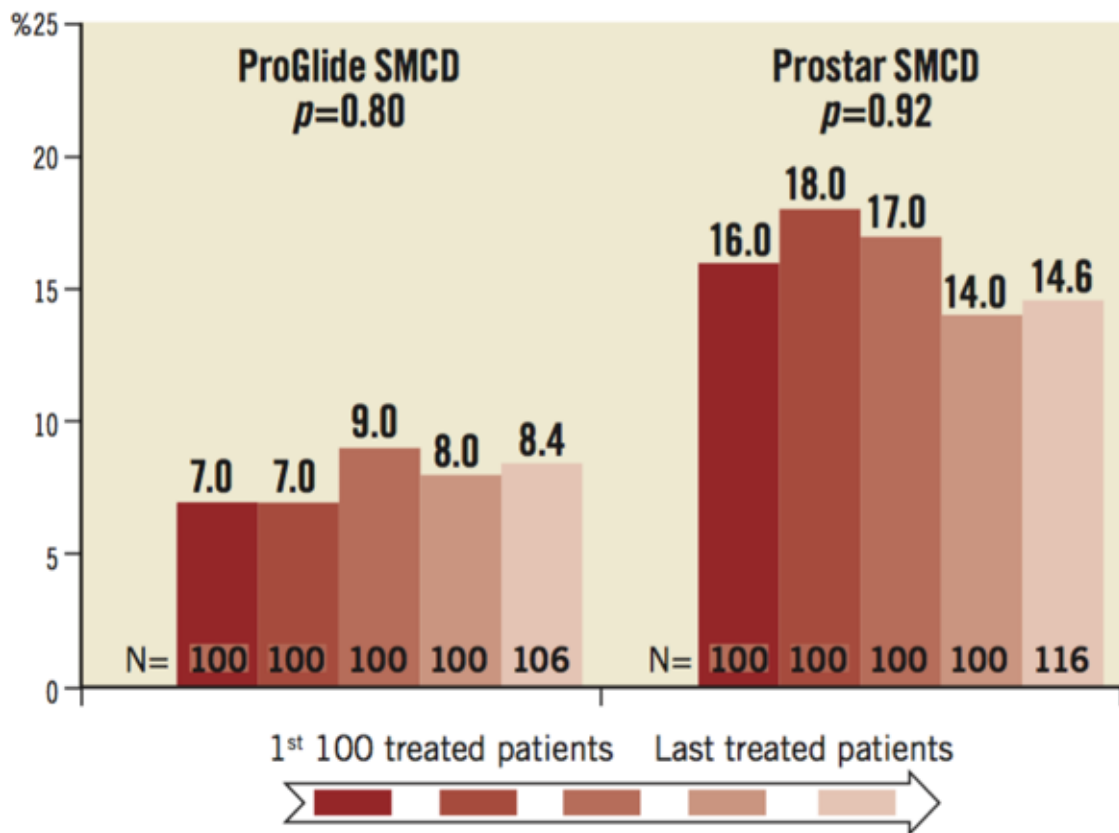


Abbildung 16: Inzidenz der schweren vaskulären Komplikationen
im Zeitverlauf (Mehilli et al., 2016)



Die Verteilung der verschiedenen Typen von vaskulären Komplikationen unterscheiden sich zwischen den beiden Gruppen ($p>0.001$) (Abbildung 17). In der multivariablen Analyse präsentierten sich ein höheres Alter, die Verwendung vom ProGlide-Verschlusssystem und das Versagen des Naht-vermittelten Verschlusssystems als unabhängige Prädiktoren für schwere vaskuläre Komplikationen, auch nach der Anpassung an die allgemeine Anwender-Erfahrung (Tabelle 9).

Abbildung 17: Verteilung der Arten von Vaskulären Komplikationen
(Mehilli et al., 2016)

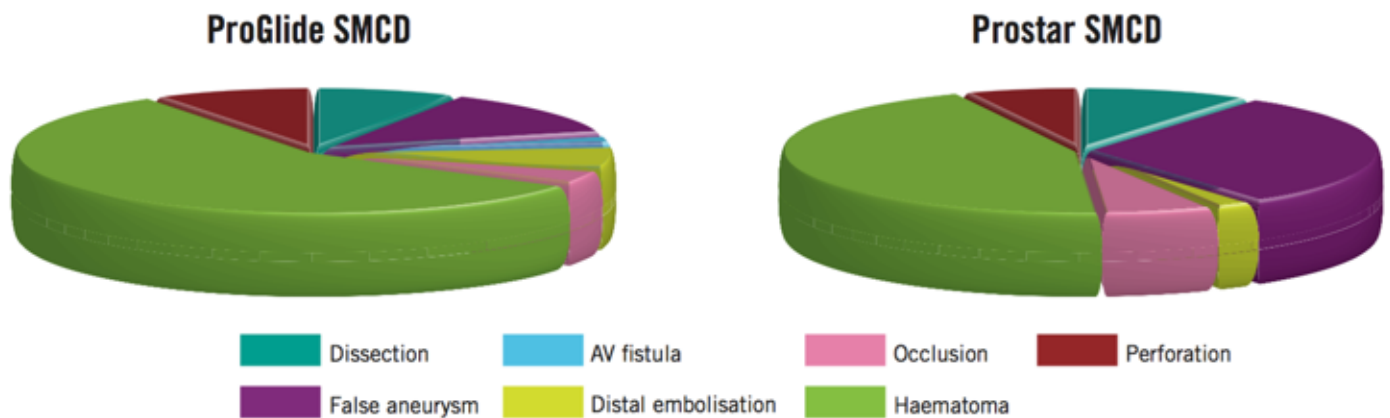


Tabelle 9: Unabhängige Prädiktoren für VARC-2 major vaskuläre
Komplikationen (Mehilli et al., 2016)

Eigenschaften	Univariate Analysen			Multivariate Analysen		
	Odds Ratio	95% CI	p-Wert	Odds Ratio	95% CI	p-Wert
Alter > 82 Jahre	1.61	1.10-2.36	0.02	1.69	1.14-2.52	0.01
Vorhofflimmern	1.04	0.70-1.54	0.86			
BEV-Implantation	0.7	0.47-1.03	0.07	0.82	0.53-1.26	0.36
Chronische Nierenerkrankung	0.99	0.67-1.46	0.96			
Versagen des Verschlusssystems	13.00	4.68-36.30	<0.001	14.2	4.91-41.30	<0.001
ProGlide	0.46	0.31-0.68	<0.001	0.43	0.25-0.71	0.002
Schwere Kalzifikation	0.83	0.47-1.46	0.52			
Mantelgröße > 18F	0.95	0.48-1.88	0.88			
Unfraktioniertes Heparin	0.66	0.45-0.96	0.03	1.29	0.77-2.15	0.34

*angeglichen an die Erfahrung des interventionellen Kardiologen

Im Vergleich zu der Prostar-Gruppe lag die Inzidenz für Blutungskomplikationen, nach der oben beschriebenen BARC-Klassifikation definiert (siehe Kapitel 1.9 *Vaskuläre Komplikationen*, Tabelle 5), in der ProGlide-Gruppe signifikant niedriger ($p < 0.001$) (Tabelle 10). In erster Linie wurden weniger Blutungen vom BARC Typ ≥ 3 in der ProGlide-Gruppe beobachtet (26.5% vs. 35.3% in der Prostar-Gruppe, $p = 0.006$).

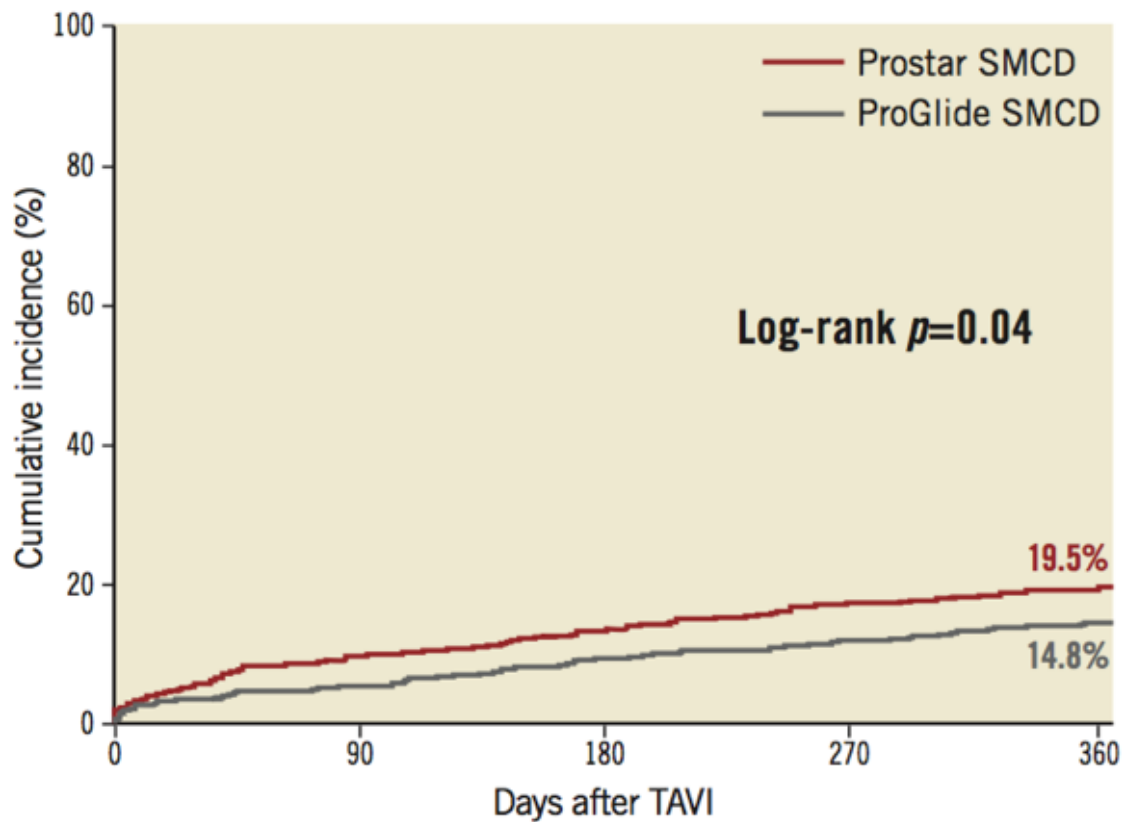
Tabelle 10: Blutungskomplikationen nach BARC (Mehilli et al., 2016)

	ProGlide (n=506)	Prostar (n=516)	p-Wert
Jede BARC Blutung	186 (36.8)	278 (53.9)	<0.001
- Typ 1	11 (5.9)	55 (19.8)	
- Typ 2	41 (22.0)	41 (14.7)	
- Typ 3a	104 (55.9)	120 (43.2)	
- Typ 3b	22 (11.8)	54 (19.4)	
- Typ 3c	1 (0.5)	5 (1.8)	
- Typ 5a	7 (3.8)	3 (1.1)	
- Typ 5b	-	-	
Jede BARC Blutung an der Zugangsseite	153 (30.2)	233 (45.2)	<0.001
BARC Blutung \geq Typ 3	134 (26.5)	182 (35.3)	0.006
Jede Erythrozytenkonzentrat-Transfusion	121 (23.9)	173 (33.6)	0.001

Werte sind Durchschnitt \pm SD oder Prozentzahl (%)

Die Ergebnisse für die Gesamtmortalität nach 30 Tagen zeigten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (4.6% in der ProGlide-Gruppe vs. 5.6% in der Prostar-Gruppe, Hazard Ratio [HR] 0.62, 95% CI: 0.35-1.12). Nach einem Jahr sind in der ProGlide-Gruppe weniger Patienten verstorben (n=75) als in der Prostar-Gruppe (n=100) (kumulative Inzidenz 14.8% vs. 19.5%, HR 0.73, 95% CI: 0.54-0.99) (Abbildung 18).

Abbildung 18: Mortalität im 1. Jahr nach TAVI (Mehilli et al., 2016)



In der multivariablen Analyse wurden eine chronische Nierenerkrankung (HR 1.43, 95% CI: 1.05-1.94), reduzierte LV-Ejektionsfraktion (HR 1.71, 95% CI: 1.25-2.33), Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (HR 1.91, 95% CI: 1.29- 2.81) und VARC-2 major vaskuläre Komplikationen (HR 1.54, 95% CI: 1.01-2.34) als Prädiktoren für die Ein-Jahres-Mortalität identifiziert, wobei der Gebrauch vom ansich ProGlide-Verschlusssystem keinen Einfluss hatte (HR 1.01, 95% CI: 0.65-1.55).

5 Diskussion

Die aktuelle Studie untersucht den Einfluss von zwei Naht-vermittelten Verschlussystemen in Hinblick auf peri-interventionelle Komplikationen und Langzeit-Mortalität. Sie ist die größte Studie dieser Art mit einer großen Kohorte aus fortlaufend eingeschlossenen Patienten mit symptomatischer schwerer Aortenklappenstenose, die mittels transfemorale TAVI behandelt wurden. Die Haupteckkenntnisse sind:

1. Der Gebrauch des ProGlide-Verschlussystems ist im Vergleich zum Prostar-Verschlussystem mit einer signifikant niedrigeren Inzidenz von (insbesondere schweren) vaskulären Komplikationen und Blutungskomplikationen vergesellschaftet;
2. Die Verwendung vom ProGlide-Verschlussystem ist der einzige unabhängige protektive Faktor bezüglich schwerer vaskulärer Komplikationen;
3. Der Gebrauch vom ProGlide-Verschlussystem führt nicht zu einer Erhöhung der Sterblichkeit nach einem Jahr, obwohl unter anderem schwere vaskuläre Komplikationen zu den unabhängigen Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität nach transfemorale TAVI zählen.

Aktuell werden mehr als 80% der TAVI-Verfahren über den transfemorale Zugang durchgeführt. Dies ist das Resultat einer technischen Weiterentwicklung neuer TAVI Systeme die mit einer substantiellen Reduktion des Durchmessers des Freisetzungskatheters einhergegangen ist. Darüber hinaus finden Naht-vermittelte Verschlussysteme weit verbreitete Anwendung (*Généreux et al., 2012*).

Das komplett perkutane transfemorale TAVI-Verfahren unter Anwendung eines Naht-vermitteltem Verschlussystems hat sich als sicher und effektiv herausgestellt. Die Verwendung von Verschlussystemen hat sich zur Strategie der ersten Wahl für das Erreichen einer adäquaten Hämostasie an der Punktionsstelle entwickelt (*Hayashida et al., 2012*).

Verglichen zum offenen chirurgischen Verschluss eines großen femoralen Arterienzugangs ist durch die Verwendung des Prostar-Verschlussystems

bei gleichgroßem Durchführungserfolg eine kürzere Anwendungsdauer und schnellere Entlassung der Patienten möglich (*Haulon et al., 2011*).

Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen wurden in der transfemorale Kohorte der PARTNER-Studie 85.7% der vaskulären Komplikationen bei TAVI-Patienten mit offenem chirurgischem Zugang nachgewiesen (*Généreux et al., 2012*). Die in der Literatur beschriebene Inzidenz von allgemeinen vaskulären Komplikationen nach Verwendung des Prostar-Verschlusssystems bei TAVI-Patienten variiert zwischen 13% und 30% (*Steinvil et al., 2015; Barbanti et al., 2015; Toggweiler et al., 2013*). Durch die Reduktion des Mantelprofils und durch zunehmende Erfahrung der Operateure ist die Inzidenz von vaskulären Komplikationen bei der Verwendung des Prostar-Verschlusssystems gesunken (*Jochheim et al., 2015*).

Trotz der starken Variabilität der Definition vaskulärer Komplikationen in anderen Studien, liegt die Inzidenz von schweren vaskulären Komplikationen bei 15.9% und ist vergleichbar mit der aktuellen Datenlage (8% bis 17%) (*Mehran et al., 2011; Hayashida et al., 2011*). Die Mehrheit der Studien hatte zuvor die vaskulären Komplikationen nach den VARC-1 Kriterien angewendet. *Steinvil et al. (2015)* konnte zeigen, dass sich die Häufigkeit von vaskulären Komplikationen unter Anwendung der neuesten VARC-2 Kriterien (aktuelle Studie) verdoppelt, nicht aber nach VARC-1 Definitionen. Mit der Weiterentwicklung der TAVI-Systeme kam es zu einer stetigen Verkleinerung der benötigten Schleusen und Katheter, wodurch sich die interventionellen Kardiologen zunehmend sicherer fühlten, kleinere Naht-vermittelte Verschlusssysteme wie zum Beispiel das ProGlide-System anzuwenden.

Bis heute gibt es nur eine randomisierte Studie, die den Erfolg von zwei Naht-vermittelten Verschlusssystemen, ProGlide und Prostar, im Vergleich zum offen chirurgischen femoralen Verschluss in 151 Patienten nach endovaskulärer Aortenaneurysma-Versorgung untersucht hat. Bei der Verwendung des ProGlide-Verschlusssystems war die Erfolgsrate im Vergleich zum Prostar-Verschlusssystem und offenen chirurgischem Verschluss am höchsten (88% vs. 78% vs. 78%) und die Versagerquote am niedrigsten (6% vs. 12% vs. 10%) (*Nelson et al., 2014*). In unserer Studie lag

die Inzidenz von schweren vaskulären Komplikationen nach den VARC-2-Definitionen bei 7,5% in der ProGlide-Gruppe. Dieses Ergebnis ist identisch mit kürzlich publizierten Komplikationsraten (8%) einer italienischen Studie, die in einem klinischen Zentrum durchgeführt wurde (*Barbanti et al., 2015*).

Wie in unserer Studie zeigte das CONTROL-Register aus neun Zentren bei der Verwendung des ProGlide-Verschlussystems eine Reduktion von vaskulären Komplikationen verglichen mit dem Prostar-System. In der oben genannten kleineren italienischen Studie wurde das Gegenteil berichtet (*Barbanti et al., 2015*).

Die Unterschiede hinsichtlich der Komplikationsraten und erfolgreicher Durchführung zwischen den drei Registern lassen sich durch die differierenden Algorithmen der Patientenauswahl und Bestimmung der TAVI-Zugangsseite erklären. Aber auch die durch die patientenspezifische Anatomie bedingte Wahl der Zugangsseite, vor allem bei gleichzeitiger Anwendung beider Verschlussysteme und selektives Melden von Ergebnissen und Zwischenfällen verdeutlichen etwaige Unterschiede zwischen den Registern.

Die Fehlerrate von Naht-vermittelten Verschlussystemen war insgesamt niedrig, in der Prostar-Gruppe aber trotzdem fast dreimal so hoch (2.3%) verglichen zu der ProGlide-Gruppe (0.8%). Zusammen mit dem Faktor eines hohen Patientenalters lässt sich hierdurch ein erhöhtes Risiko für schwere peri-interventionelle vaskuläre Komplikationen beim transkatheter Aortenklappenersatz vorhersagen. Die Risikoreduktion um 60%, welche für ProGlide beobachtet wurde, lässt sich zum Teil durch kleinere Systemgrößen und simultane Zwei- statt Vier-Nadel-Systeme erklären (*Jochheim et al., 2015*).

Die in der durchgeführten Studie beobachteten, nach VARC-2 definierten lebensbedrohlichen und schweren Blutungen (5.1% und 11.5%) erreichen die niedrigsten Raten unter den in der Literatur bereits publizierten Blutungen (4%-20%) (*Jochheim et al., 2015; Steinvil et al., 2015*).

Eine zentrale Erkenntnis ist die Reduktion von klinisch relevanten nach den BARC-Kriterien definierten Blutungskomplikationen (BARC-Blutung \geq Typ 3) um fast 30% bei Patienten in der ProGlide-Gruppe.

Die Transfusionsraten von Erythrozytenkonzentraten war ebenfalls signifikant niedriger bei ProGlide-Patienten. Dieser Aspekt ist von großer Bedeutung, da die Bluttransfusion als starker Prädiktor für Mortalität nach TAVI oder Herzoperationen identifiziert wurde (*Escarcega et al., 2015*).

In unserer Analyse beeinflussen schwere vaskuläre Komplikationen nach den VARC-2-Kriterien zusammen mit reduzierter linksventrikulärer Funktion, chronischer Nierenerkrankung und Bluttransfusionen unabhängig das Risiko, ein Jahr nach TAVI zu versterben. Dies erklärt auch, weshalb die Mortalität in der ProGlide-Gruppe im Vergleich zu den Prostar-Patienten um 27% reduziert ist.

5.1 Limitationen

Einige Einschränkungen dieser Studie sollten genannt werden.

In der Studie wurden die Ergebnisse für die Mortalität durch einen Selektionsbias möglicherweise beeinflusst. Weiterhin wurde die Mortalität durch die Stichprobengröße von 1022 Patienten beeinflusst, die adäquat erscheint, um die Performance der Naht-vermittelten Verschlusssystemen zu vergleichen, aber vielleicht nicht groß genug ist, um Unterschiede in der Mortalität darzustellen. Die unterschiedlich große praktische Erfahrung der Ärzte mit den verwendeten Klappentechniken und die Lernkurve über die Zeit spielen ebenfalls eine zentrale Rolle.

Um der Erfahrung der Ärzte und ihren Lernkurven mit dem Prostar-System Rechnung zu tragen, wurden die im ersten Jahr (2007) durchgeführten TAVI-Verfahren nicht berücksichtigt. Das ProGlide-Verschlusssystem wurde in beiden Zentren zuvor bei Koronarinterventionen zum Verschluss der Punktionsstelle verwendet. Allerdings blieben die Ergebnisse nach den Anpassungen für die allgemeine Durchführungserfahrung unverändert und es kam zu keinem zeitabhängigen Effekt auf vaskuläre Komplikationen.

Schlussendlich zeigt sich an vielen Zentren eine schnelle Verbreitung des ProGlide-Systems auf Kosten der Verwendung des Prostar-Systems. Dementsprechend wird es zukünftig schwierig, eine randomisierte klinische Studie über beide Naht-vermittelten Verschlusssysteme durchzuführen. Deshalb ist es erstrebenswert, die Überlegenheit vom

ProGlide-System gegenüber dem Prostar-System in Bezug auf die Reduzierung der peri-interventionellen Komplikationen zu zeigen.

Demzufolge bringen die Ergebnisse dieser Studie den stärksten klinischen Beweis dafür, dass die Benutzung des ProGlide-Verschlusssystems zum Erreichen der Hämostase auf der Zugangsseite sicherer und effektiver ist als das Prostar-Verschlusssystem.

6 Zusammenfassung

Die Ergebnisse dieser Studie konnten zeigen, dass die Verwendung des ProGlide-Verschlusssystems im Vergleich zum Prostar-Verschlusssystem mit niedrigerem Risiko für vaskuläre Komplikationen und Blutungen nach TAVI einhergeht. Insgesamt bestimmt allerdings nicht die Benutzung des ProGlide-Verschlusssystems die langfristige Mortalität, sondern alleinig das Auftreten von schwerwiegenden vaskulären Komplikationen.

7 Literaturverzeichnis

- Abdel-Wahab, M., Mehilli, J., Frerker, C., Neumann, F.-J., Kurz, T., Tölg, R., . . . Richardt, G. (2014). Comparison of Balloon-Expandable vs Self-expandable Valves in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement The CHOICE Randomized Clinical Trial. *The Journal of the American Medical Association*, 311(15), S. 1503-1514.
- Abdel-Wahab, M., Neumann, F., Mehilli, J., Frerker, C., Richardt, D., Landt, M., . . . Investigators, C. (2015). 1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Balloon-Expandable Versus Self-Expandable Valves: Results From the CHOICE Randomized Clinical Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(7), S. 791-800.
- Adams, D. H., Popma, J. J., Reardon, M. J., Yakubov, S. J., Coselli, J. S., Deeb, G. M., . . . Oh, J. K. (2014). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *New England Journal of Medicine*, 370, S. 1790-8.
- Amato, M. C., Moffa, P. J., Werner, K. E., & Rahires, J. A. (2001). Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart*, 86, S. 381-386.
- Andersen, H. R., Knudsen, L. L., & Hasenkam, J. M. (1992). Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *European Heart Journal*, 13, S. 704-708.
- Astor, B. C., Kaczmarek, R. G., Hefflin, B., & Daley, W. R. (2000). Mortality After Aortic Valve Replacement: Results From a Nationally Representative Database. *Ann Thorac Surg*, 70, S. 1939-45.
- B., I., & A., V. (2006). Valvular heart diseases in elderly people. *Lancet*, 368 (9540), S. 969-971.
- Barbanti, M., Capranzano, P., Ohno, Y., Gulino, S., Sgroi, C., Immè, S., . . . Tamburino, C. (20. Oktober 2015). Comparison of suture-based vascular closure devices in transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, 11, S. 690-7.
- Ben-Dor, I., Pichard, A. D., Satler, L. F., Goldstein, S. A., Syed, A. I., Gaglia, M. A., . . . Waksman, R. (2010). Complications and Outcome of Balloon Aortic Valvuloplasty in High-Risk or Inoperable Patients. *J Am Coll Cardiol Interv*, 3, S. 1150-6.
- Bhattacharyya, S., Hayward, C., Pepper, J., & Senior, R. (2012). Risk stratification in asymptomatic severe aortic stenosis: a critical appraisal. *European Heart Journal*, 33, S. 2377-2387.
- Bonhoeffer, P., Boudjemline, Y., Saliba, Z., Merckx, J., Aggoun, Y., Bonnet, D., . . . Kachaner, J. (2000). Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet*, 356, S. 1403-05.
- Bonow, R. O., Carabello, B. A., Chatterjee, K., de Leon, A. C., Faxon, D. P., Freed, M. D., . . . Shanewise, J. S. (2008). 2008 Focused Update of the ACC/AHA 2006 - A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Circulation*, 118, S. e523-e661.
- Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin III, J. P., Guyton, R. A., O'Gara, P. T., Ruiz, C. E., & Skubas, N. J. (2014). 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of

- Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*, 63, S. e57-185.
- Carabello, B. A. (2013). The Symptoms of Aortic Stenosis - A Step Closer to Understanding Their Cause. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 6, S. 147-9.
- Carabello, B. A., & Paulus, W. J. (2009). Aortic stenosis. *Lancet*, 373, S. 959-966.
- Cockburn, J., de Belder, A., Brooks, M., Hutchinson, N., Hill, A., Trivedi, U., & Hildick-Smith, D. (2012). Large Calibre Arterial Access Device Closure for Percutaneous Aortic Valve Interventions: Use of the Prostar System in 118 Cases. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 79, pp. 143-149.
- Cockburn, J., de Belder, A., Lewis, M., Trivedi, U., & Hildick-Smith, D. (2013). Maintaining a minimally invasive approach - vascular closure after transcatheter aortic valve intervention. *J Thromb Thrombolysis*, 35, pp. 494-500.
- Cowell, S. J., Newby, D. E., Prescott, R. J., Bloomfield, P., Reid, J., Northridge, D. B., & Boon, N. A. (2005). A Randomized Trial of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis. *The New England Journal of Medicine*, 352, S. 2389-97.
- Cribier, A. (2012). Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A 20-year odyssey. *Archives of Cardiovascular Disease*, 105, S. 146-152.
- Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., . . . Leon, M. B. (2002). Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis - First Human Case Description. *Circulation*, 106, S. 3006-3008.
- Cribier, A., Savin, T., Saoudi, N., Behar, P., Rocha, P., Mechmèche, R., . . . Letac, B. (1986). Percutaneous transluminal aortic valvuloplasty using a balloon catheter. A new therapeutic option in aortic stenosis in the elderly. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 79, pp. 1678-86.
- Dauerman, H. L., Applegate, R. J., & Cohen, D. J. (2007). Vascular Closure Devices. The Second Decade. *Journal of the American College of Cardiology*, 50, S. 1617-26.
- Escárcega, R., Lipinski, M., Magalhaes, M., Baker, N., Minha, S., Okubagzi, P., . . . Waksman, R. (2015). Impact of Blood Transfusions on Short- and Long-Term Mortality in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. *American Journal of Cardiology*, 115, S. 93-9.
- Feldman, T. (2006). Proceedings of the TCT: Balloon Aortic Valvuloplasty Appropriate for Elderly Valve Patients. *Journal of Interventional Cardiology*, 19, S. 276-279.
- Frank, S., Johnson, A., & Ross, J. (1973). Natural history of valvular aortic stenosis. *British Heart Journal*, 35, S. 41-46.
- Furlough, C. L., Desai, S. S., & Azizzadeh, A. (2014). Adjunctive technique for the use of ProGlide vascular closure device to improve hemostasis. *Journal of Vascular Surgery*, pp. 1-2.
- Généreux, P., Cohen, D. J., Williams, M. R., Mack, M., Kodali, S. K., Svensson, L. G., . . . Leon, M. B. (2014). Bleeding Complications After Surgical Aortic Valve Replacement Compared With Transcatheter Aortic Valve Replacement - Insights From the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *Journal of the American College of Cardiology*, 63, pp. 1100-9.
- Généreux, P., Head, S., Van Mieghem, N., Kodali, S., Kirtane, A., Xu, K., . . . Leon, M. (2012). Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using Valve Academic Research Consortium Definitions. A Weighted Meta-Analysis of 3,519 Patients From 16 Studies. *Journal of the American College of Cardiology*, 59, S. 2317-26.

- Généreux, P., Webb, J. G., Svensson, L. G., Kodali, S. K., Satler, L. F., Fearon, W. F., . . . Leon, M. B. (2012). Vascular Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, 60, pp. 1043-52.
- Greason, K. L., Suri, R. M., Huebner, M., Reeder, G. S., Williamson, E. E., Nkomo, V. T., . . . Mathew, V. (2013). Vascular Access Site Injury After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Insertion. *J Card Surg*, 28, S. 348-352.
- Griese, D. P., Reents, W., Diegeler, A., Kerber, S., & Babin-Ebell, J. (2013). Simple, Effective and Safe Vascular Access Site Closure with the Double-ProGlide Perclose Technique in 162 Patients Receiving Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 82, pp. E734-E741.
- Grossman, W., MacLaurin, L. P., & Stefadouros, M. A. (1974). Left Ventricular Stiffness Associated with Chronic Pressure and Volume Overloads in Man. *Circulation Research*, 35, S. 793-800.
- Hamid, T., Eichhöfer, J., Clarke, B., & Mahadevan, V. S. (2010). Aortic Balloon Valvuloplasty: Is There Still a Role in High-risk Patients in the Era of Percutaneous Aortic Valve Replacement? *Journal of Interventional Cardiology*, 23, S. 358-361.
- Haulon, S., Hassen Khodja, R., Proudfoot, C., & Samuels, E. (2011). A Systematic Literature Review of the Efficacy and Safety of the Prostar XL Device for the Closure of Large Femoral Arterial Access Sites in Patients Undergoing Percutaneous Endovascular Aortic Procedures. *European Journal Vascular Endovascular Surgery*, 41, S. 201-13.
- Hayashida, K., Lefèvre, T., Chevalier, B., Hovasse, T., Romano, M., Garot, P., . . . Morice, M.-C. (2011). Transfemoral Aortic Valve Implantation. New Criteria to Predict Vascular Complications. *J Am Coll Cardiol Interv*, 4, S. 851-8.
- Hayashida, K., Lefèvre, T., Chevalier, B., Hovasse, T., Romano, M., Garot, P., . . . Morice, M.-C. (2012). True Percutaneous Approach for Transfemoral Aortic Valve Implantation Using the Prostar XL Device. *Cardiovascular Interventions*, 5, pp. 207-14.
- Holmes, D. R., Mack, M. J., Kaul, S., Agnihotri, A., Alexander, K. P., Bailey, S. R., . . . Thomas, J. D. (2012). 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 144, S. e29-84.
- Iung, B. C.-Z.-B. (1. September 2005). Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *European Heart Journal*, 26, S. 2714-2720.
- Iung, B., Baron, G., Butchart, E. G., Delahayde, F., Gohlke-Bärwolf, C., Levang, O. W., . . . Vahanian, A. (2003). A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*, 24, S. 1231-1243.
- Iung, B., Gohlke-Bärwolf, C., Tornos, P., Tribouilloy, C., Hall, R., Butchart, E., & Vahanian, A. (2002). Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *European Heart Journal*, 23, S. 1253-1266.
- Jochheim, D., Schneider, V., Schwarz, F., Kupatt, C., Lange, P., Reiser, M., . . . Becker, H. (2014). Contrast-induced acute kidney injury after computed tomography prior to transcatheter aortic valve implantation. *Clinical Radiology*, 69(10), S. 1034-8.
- Jochheim, D., Zadrozny, M., Theiss, H., Baquet, M., Maimon-Rodrigues, F., Bauer, A., . . . Mehilli, J. (2015). Aortic regurgitation with second versus third-generation

- balloon-expandable prostheses in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroInterventions*, 11, S. 214-20.
- Kahlert, P., Al-Rashid, F., Plicht, B., Konorza, T., Neumann, T., Thielmann, M., . . . Eggebrecht, H. (2013). Suture-Mediated Arterial Access Site Closure After Transfemoral Aortic Valve Implantation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 81, pp. E139-E150.
- Kahlert, P., Al-Rashid, F., Weber, M., Wendt, D., Heine, T., Kottenberg, E., . . . Eggebrecht, H. (2009). Vascular Access Site Complications after Percutaneous Transfemoral Aortic Valve Implantation. *Herz*, 34, S. 398-408.
- Kappetein, A. P., Head, S. J., G  n  reux, P., Piazza, N., van Miegham, N. M., Blackstone, E. H., . . . Leon, M. B. (2012). Updated Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation. The Valve Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Journal of the American College of Cardiology*, 60, S. 1438-54.
- Kodali, S. K., Williams, M. R., Smith, C. R., Svensson, L. G., Webb, J. G., Makkar, R. R., . . . Leon, M. B. (2012). Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *The New England Journal of Medicine*, 366, S. 1686-95.
- Lancellotti, P., Lebois, F., Simon, M., Tombeux, C., Chauvel, C., & Pierard, L. A. (2005). Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation*, 112, S. 377-382.
- Leon, M. S. (2010). Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *The New England Journal of Medicine*, 363, S. 1597-1607.
- Lindroos, M., Kupari, M., Heikkil  , J., & Tilvis, R. (1993). Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *Journal of the American College of Cardiology*, 21 (5), S. 1220-1225.
- Lindroos, M., Kupari, M., Tilv, R., & Heikkil  , J. (April 1993). Prevalence of Aortic Valve Abnormalities in the Elderly: An Echocardiographic Study of a Random Population Sample. *Journal of the American College of Cardiology*, 21(5), S. 1220-5.
- Makkar, R. R., Fontana, G. P., Jilaihaw  , H., Kapadia, S., Pichard, A. D., Douglas, P. S., . . . Leon, M. B. (2012). Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*, 366, S. 1696-704.
- Marcus, M. L., Doty, D. B., Hiratzka, L. F., Wright, C. B., & L., E. C. (1982). Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *New England Journal of Medicine*, 307(22), S. 1362-6.
- Mehilli, J., Jochheim, D., Abdel-Wahab, M., Rizas, K., Theiss, H., Spenkuch, N., . . . Massberg, S. (2016). One-year outcomes with two suture-mediated closure devices to achieve access-site haemostasis following transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *EuroInterventions*, 12, S. 1-7.
- Mehran, R., Rao, S. V., Bhatt, D. L., Gibson, C. M., Caixeta, A., Eikelboom, J., . . . White, H. (14. Juni 2011). Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 123, S. 2736-2747.
- Moat, N. E., Ludman, P., de Belder, M., Bridgewater, B., Cunningham, A. D., P., Y. C., . . . Mullen, M. J. (2011). Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. *Journal of American College of Cardiology*, 58, S. 2130-8.

- Neely, R. C., Boskovski, M. T., I., G., Kaneko, T., McGurk, S., Leacche, M., & Cohn, L. H. (2015). Minimally invasive aortic valve replacement versus aortic valve replacement through full sternotomy: the Brigham and Women's Hospital experience. *Ann Cardiothorac Surg*, 4, pp. 38-48.
- Nelson, P., Kracjer, Z., Kansal, N., Rao, V., Bianchi, C., Hashemi, H., . . . Bacharach, J. (2014). A multicenter, randomized, controlled trial of totally percutaneous access versus open femoral exposure for endovascular aortic aneurysm repair (the PEVAR trial). *Journal of Vascular Surgery*, 59, S. 1181-93.
- Nelson, P., Kracjer, Z., Kansal, N., Rao, V., Bianchi, C., Hashemi, H., . . . Bacharach, J. M. (2014). A multicenter, randomized, controlled trial of totally percutaneous access versus open femoral exposure for endovascular aortic aneurysm repair (the PEVAR trial). *Journal of Vascular Surgery*, 59, S. 1181-93.
- Nkomo, V. T., Gardin, J. M., Skelton, T. N., Gottdiener, J. S., Scott, C. G., & Enriquez-Sarano, M. (2006). Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 368 (9540), S. 1005-1011.
- Otto, C. M. (2006). Valvular Aortic Stenosis. Disease Severity and Timing of Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*, 47, S. 2141-51.
- Otto, C. M., & Prendergast, B. (2014). Aortic-Valve Stenosis — From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *New England Journal of Medicine*, 371, S. 744-756.
- Otto, C. M., Mickel, M. C., Kennedy, W., Alderman, E. L., Bashore, T. M., Block, P. C., . . . Davis, K. B. (1994). Three-Year Outcome After Balloon Aortic Valvuloplasty - Insights Into Prognosis of Valvular Aortic Stenosis. *Circulation*, 89, S. 642-650.
- Park, S. J., Enriquez-Sarano, M., Chang, S. A., Choi, J. O., Lee, S. C., Park, S. W., . . . Oh, J. K. (2013). Hemodynamic Patterns for Symptomatic Presentations of Severe Aortic Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 6, S. 137-46.
- Park, S. Z., & Reardon, M. J. (2000). Current status of stentless aortic xenografts. *Current Opinion in Cardiology*, 15, S. 74-81.
- Paulsen, F., & Waschke, J. (2010). *Sobotta - Atlas der Anatomie des Menschen, Innere Organe* (23 Ausg., Bd. 2). Elsevier Urban & Fischer.
- Piazza, N., de Jaegere, P., Schultz, C., Becker, A. E., Serruys, P. W., & Anderson, R. H. (2008). Anatomy of the Aortic Valvar Complex and Its Implications for Transcatheter Implantation of the Aortic Valve. *Circ Cardiovasc Intervent*, 1, S. 74-81.
- Popma, J. J., Adams, D. H., Reardon, M. J., Yakubov, S. J., Kleiman, N. S., Heimansohn, D., . . . Oh, J. K. (2014). Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis at Extreme Risk for Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*, 63, S. 1972-81.
- Rosenhek, R., Rader, F., Loho, N., Gabriel, H., Heger, M., Klaar, U., . . . Baumgartner, H. (2004). Statins but Not Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Delay Progression of Aortic Stenosis. *Circulation*, 110, S. 1291-1295.
- Ross, J. J., & Braunwald, E. (1968). Aortic stenosis. *Circulation*, 38, pp. 61-7.
- Sack, S., Kahlert, P., Khandanpour, S., Naber, C., Philipp, S., Möhlenkamp, S., . . . Erbel, R. (2008). Revival of an old method with new techniques: balloon aortic valvuloplasty of the calcified aortic stenosis in the elderly. *Clin Res Cardiol*, 97, S. 288-297.
- Schulz-Schüpke, S., Helde, S., Gewalt, S., Ibrahim, T., Linhardt, M., Haas, K., . . . Investigators, f. t.—C.-C. (19. November 2014). Comparison of Vascular Closure Devices vs Manual Compression After Femoral Artery Puncture The

- ISAR-CLOSURE Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*, 312(19), S. 1981-1987.
- Schwartz, B. G., Burstein, S., Economides, C., Kloner, R. A., Shavelle, D. M., & Mayeda, G. S. (2010). Review of Vascular Closure Devices. *J Invasive Cardiol*, 12, S. 599-607.
- Smith, C. R., Leon, M. B., Mack, M. J., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., . . . Pocock, S. J. (2011). Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *The New England Journal of Medicine*, 364, S. 2187-98.
- Spaccarotella, C., Mongiardo, A., & Indolfi, C. (2011). Pathophysiology of aortic stenosis and approach to treatment with percutaneous valve implantation. *Circulation Journal*, 75, S. 11-19.
- Steinvil, A., Leshem-Rubinow, E., Halkin, A., Abramowitz, Y., Ben-Assa, E., Shacham, Y., . . . Finkelstein, A. (Januar 2015). Vascular complications after transcatheter aortic valve implantation and their association with mortality reevaluated by the valve academic research consortium definitions. *American Journal of Cardiology*, 115, S. 100-6.
- Thourani, V. H., Ailawadi, G., Szeto, W. Y., Dewey, T., Guyton, R. A., Mack, M. J., . . . Bavaria, J. E. (2010). Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients: A Multiinstitutional Study. *Ann Thorac Surg*, 91, S. 49-56.
- Toggweiler, S., Leipsic, J., Binder, R. K., Freeman, M., Barbanti, M., Heijmen, R., . . . Webb, J. G. (2013a). Management of Vascular Access in Transcatheter Aortic Valve Replacement - Part 1: Basic Anatomy, Imaging, Sheaths, Wires, and Access Routes. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 6, pp. 643-53.
- Toggweiler, S., Gurvitch, R., Leipsic, J., Wood, D. A., Willson, A. B., Binder, R. K., . . . Webb, J. G. (2012). Percutaneous Aortic Valve Replacement - Vascular Outcomes With a Fully Percutaneous Procedure. *Journal of the American College of Cardiology*, 59, pp. 113-8.
- Toggweiler, S., Leipsic, J., Binder, R. K., Freeman, M., Barbanti, M., Heijmen, R. H., . . . Webb, J. G. (2013b). Management of Vascular Access in Transcatheter Aortic Valve Replacement - Part 2: Vascular Complications. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 6, pp. 767-76.
- Turina, J., Hess, O., Sepulcri, F., & Krayenbuehl, H. P. (1987). Spontaneous course of aortic valve disease. *European Heart Journal*, 8, S. 471-483.
- Vahanian, A., Alfieri, O., Al-Attar, N., Antunes, M., Bax, J., Cormier, B., . . . Walther, T. (2008). Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the EAPCI. *European Heart Journal*, 29, S. 1463-1470.
- Van Mieghem, N. M., Tchetché, D., Chieffo, A., Dumonteil, N., Messika-Zeitoun, D., van der Boon, R. M., . . . de Jaegere, P. P. (2012). Incidence, Predictors, and Implications of Access Site Complications With Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation. *American Journal of Cardiology*, 110, pp. 1361-1367.
- Van Mieghem, N. M., Chieffo, A., Dumonteil, N., Tchetché, D., van der Boon, R. M., Buchanan, G. L., . . . de Jaegere, P. P. (2013). Trends in outcome after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *American Heart Journal*, 165, S. 183-92.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich nochmals bei allen bedanken, die mir bei der Entstehung dieser Arbeit geholfen haben.

Zuallererst möchte ich mich bei Prof. Dr. J. Mehilli für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die professionelle Betreuung sowohl während der Datenerhebung als auch für die wertvollen Ratschläge zu der Erarbeitung des schriftlichen Teils dieser Dissertation bedanken.

Für die vortreffliche Betreuung möchte ich mich bei Dr. David Jochheim herzlich bedanken. Die theoretische und praktische Hilfe bei Fragen und seine hilfreichen Hinweise haben einen großen Beitrag beim Erstellen der vorliegenden Arbeit geleistet. Seine Anleitungen und schnelle Hilfe bei Problemen waren dabei stets freundlich und nützlich. Auch bei der Fertigstellung des schriftlichen Teils der Arbeit war er mir eine große Hilfe dank der zeitnahen Korrekturen und seinen kritischen, aber konstruktiven und ausführlichen Anmerkungen.

Ebenfalls bedanke ich mich bei dem Herzzentrum der Segeberger Klinik GmbH für ihre Kooperation, die es uns ermöglicht hat, diese große Anzahl an Patienten einzuschließen.

Zuletzt danke ich den beteiligten Patienten für ihre Zeit und Geduld, besonders ihre Bereitschaft für die durchgeführten Follow-Up-Kontakte wird ihnen hoch angerechnet.

Eidesstattliche Versicherung

Schich, Nina Fee

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Klinischer Vergleich zweier Naht-vermittelter Verschlusssysteme zum perkutanen arteriellen Gefäßverschluss nach transfemorale Aortenklappenersatz

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 19.02.2019

Ort, Datum

Nina Schich

Unterschrift Doktorandin/Doktorand